

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Synthese in 4-Position substituierter
Nipecotinsäurederivate als potentielle GABA-Reuptake-
Inhibitoren**

Tim Ralf Hellenbrand
aus Neuwied, Deutschland

2015

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 Abs. 1 bzw. 2 der Promotionsordnung vom
28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 18.06.2015

.....

(Tim Hellenbrand)

Dissertation eingereicht am	18.06.2015
1. Gutachter	Prof. Dr. Klaus T. Wanner
2. Gutachter	Prof. Dr. Franz Bracher
Mündliche Prüfung am	22.07.2015

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Juli 2010 bis Juni 2015
am Department Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung – der
Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner

Für die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Arbeit sowie für die
ausgezeichneten Forschungsbedingungen danke ich
Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Franz Bracher danke ich herzlich
für die Übernahme des Koreferats.

Danksagung

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen unseres Arbeitskreises für die gute und harmonische Zusammenarbeit und die schöne gemeinsame Zeit.

Michi Felkel danke ich für die vielzähligen Diskussionen zu Beginn meiner Promotion. Herrn Kristian Toth danke ich für lustige Zeit im Labor. Ludwig Angermeier für die gute Zeit im Schreibraum und auf dem Fussballplatz.

Bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilung, insbesondere bei Claudia Glas, möchte ich mich für die Aufnahme unzähliger NMR-Spektren, IR-Spektren und Massenspektren bedanken

Den Mitarbeitern der biologischen Prüfung danke ich für die Messung all meiner Substanzen. Dr. Georg Höfner danke ich für seine motivierenden Worte.

Frau Anne Kärtner und Frau Katharina Heimberger danke ich für die Versorgung mit Verbrauchs- und Büromaterialien.

Dr. Jörg Pabel danke ich fürs Korrekturlesen der Experimentalteile und seinem Rat bei Nomenklatur-Fragen.

Herrn Dr. Lars Allmendinger gilt mein herzlicher Dank für seine Hilfe bei jeglichen NMR-Fragestellungen und seine hilfreichen Tipps.

Frau Dr. Stefanie Grimm danke ich für Ihre Freundschaft und die gute Zeit bei gemeinsamen Kaffeepausen.

Besonders danke ich Dr. Sebastian Schmitt, für seine Hilfe bei Problemen mit Prism, GIMP oder Word sowie für die vielen Diskussionen rund um die Chemie, aber insbesondere für seine Freundschaft.

Meinen Eltern gebührt großer Dank für Ihre uneingeschränkte Unterstützung und dafür, dass Sie immer an mich geglaubt haben.

Mein größter Dank gilt meiner geliebten Frau „Emily“ für Ihr Verständnis, Ihren Optimismus und Ihren Support während der gesamten Zeit.

1	EINLEITUNG	1
1.1	GABAerge Neurotransmission	2
1.2	Pathophysiologie der GABAergen Neurotransmission	4
1.3	GABA Transporter	6
1.4	Struktur und Transportmechanismus von SLC6-Transportern	7
1.4.1	Struktur der SLC-6 Transporter	8
1.4.2	Transportmechanismus	9
1.5	Bindungsmodelle basierend auf Homologie-Modeling	11
1.6	Inhibitoren der GABA Transportproteine	16
1.6.1	mGAT1-selektive Inhibitoren	16
1.6.2	mGAT2-selektive Inhibitoren (BGT1)	18
1.6.3	mGAT3- und mGAT4-selektive Inhibitoren	19
1.7	Konjugierte Addition an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen	22
1.7.1	Organokupferverbindungen	24
1.7.1.1	Monoorganokupferverbindungen	24
1.7.1.2	Lower order Organocuprate	25
1.7.1.3	Gemischte Organocuprate	25
1.7.1.4	Cyano-Gilman-Cuprate	27
1.7.1.5	Additive	28
2	ZIELSETZUNG	29
2.1	Synthese in 4-Position substituierter Nipecotinsäurederivate	29
3	THEORETISCHER TEIL	33
3.1	Michael-Additionen von organometallischen Reagenzien an α,β-ungesättigte Guvacinderivate	33
3.1.1	Verwendung gemischter Organocuprate	42
3.1.2	Anwendungsbereich der Additionsmethode mit gemischten Organocupraten	46
3.1.3	Verwendung von Gilman-Cupraten	49
3.1.4	Diastereoselektivität der Additionsreaktion	53
3.1.5	Michael-Addition an <i>N</i> -Boc-Guvacinderivate	56
3.1.6	Additionsreaktionen mit 6-Trimethylsilyl-hex-5-in-1-yl-Metallorganen	65
3.2	Alternative Synthesestrategie zur Darstellung von Nipecotinsäurederivaten mit C6-Alkenylspacer in 4-Position	68
3.2.1	Kettenverlängerung von Alkylketten mit endständiger Aldehydfunktion	68
3.3	Lineare Synthese von potentiellen GAT-Inhibitoren mit lipophiler Biaryleinheit	73
3.3.1	Abspaltung der TMS-Schutzgruppe von der terminalen Alkinfunktion 4-substituierter <i>N</i> -Methylnipecotinsäurederivate	73
3.3.2	Hydroborierung der 4-alkinylsubstituierten <i>N</i> -Methylnipecotinsäurederivate	75
3.3.3	Abspaltung der TMS-Schutzgruppe von der terminalen Alkinfunktion 4-substituierter <i>N</i> -Boc-Nipecotinsäurederivate	78
3.3.4	Hydroborierung der 4-alkinylsubstituierten <i>N</i> -Boc-Nipecotinsäurederivate	80
3.3.5	Suzuki-Miyaura-Reaktion	83
3.3.5.1	Suzuki-Miyaura-Kupplung mit [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)	86
3.3.5.1.1	Suzuki-Miyaura-Kupplung von 4-substituierten <i>N</i> -Methylnipecotinsäurederivaten mit (<i>E</i>)-Alkenylboronsäureesterfunktion	86

3.3.5.1.2	Suzuki-Miyaura Kupplung von 4-substituierten <i>N</i> -Boc-Nipecotinsäurederivaten mit (<i>E</i>)-Alkenylboronsäureesterfunktion	89
3.3.5.2	Optimierung der Kupplungsbedingungen für 4-substituierte <i>N</i> -Boc-Nipecotinsäurederivate mit (<i>E</i>)-Hexenylboronsäureesterfunktion	90
3.3.5.3	Anwendung der optimierten Kupplungsbedingungen für 4-substituierte <i>N</i> -Boc-Nipecotinsäurederivate mit (<i>E</i>)-Butenyl- und (<i>E</i>)-Pentenylboronsäureesterfunktion	94
3.3.5.4	Synthese von 4-substituierten Nipecotinsäurederivaten mit halogensubstituierter Biphenyleinheit durch zweifache Suzuki-Miyaura-Reaktion	96
3.3.6	Sonogashira-Reaktion 4-alkinylsubstituierter Nipecotinsäurederivate	99
3.3.6.1.1	Sonogashira-Reaktion von 4-alkinylsubstituierten <i>N</i> -Methylnipecotinsäurederivaten	101
3.3.6.1.2	Sonogashira-Reaktion von 4-alkinylsubstituierten <i>N</i> -Boc-Nipecotinsäurederivaten	103
3.3.6.2	Synthese 4-alkinylierter Nipecotinsäurederivate mit halogensubstituierter Biphenyleinheit	105
3.3.7	Sauer katalysierte Boc-Abspaltung von sekundären Aminen	107
3.3.7.1	Boc Abspaltung von <i>N</i> -Boc-geschützten Suzuki-Miyaura-Derivaten	107
3.3.7.2	Boc-Abspaltung von <i>N</i> -Boc-geschützten Sonogashira-Produkten	111
3.3.8	Darstellung der in 4-Position substituierten Aminosäuren	113
3.3.8.1	Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von <i>N</i> -Methylnipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position	113
3.3.8.2	Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position	115
3.3.8.3	Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von <i>N</i> -Methylnipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position	118
3.3.8.4	Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position	120
3.4	Darstellung von Nipecotinsäuren mit aliphatischen 4-Substituenten	121
4	ERGEBNISSE DER BIOLOGISCHEN PRÜFUNG	125
4.1	Testergebnisse der 4-substituierten Nipecotinsäurederivate	127
4.1.1	Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate mit aliphatischen 4-Substituenten	128
4.1.2	Testergebnisse der <i>N</i> -Methylnipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position	131
4.1.3	Testergebnisse der <i>N</i> -Methylnipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position	134
4.1.4	Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position	136
4.1.5	Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position	144
5	ZUSAMMENFASSUNG	149
6	EXPERIMENTELLER TEIL	161
6.1	Allgemeine Angaben	161
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	163
7	FORMELVERZEICHNIS	299
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	309
9	LITERATURVERZEICHNIS	313

1 Einleitung

Das Kernziel der medizinisch-chemischen Forschung ist die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen einer chemischen Struktur und ihrer biologischen Effekte. Die Identifizierung und Charakterisierung eines biologischen Targets stellt dabei den Anfang jeder Wirkstoffentwicklung in der pharmazeutischen Industrie dar. Meistens haben Arzneistoffe Membranproteine, wie z.B. Rezeptoren oder Transporter als biologische Targets, um ihre therapeutischen Effekte zu vermitteln.

Mithilfe von Hochdurchsatz-Screening-Methoden versucht man in Substanzbibliotheken mit mehreren Millionen chemischen Verbindungen Leitstrukturen zu entdecken, die als Ausgangspunkt für das Design und die Entwicklung neuer Arzneistoffe dienen. Diese Vorgehensweise ist allerdings sehr kostenintensiv und führt nicht immer zum gewünschten Erfolg.^[1]

Heutzutage hat das computergestützte Design von Wirkstoffen sowohl bei der Auffindung neuer Leitstrukturen als auch bei deren Optimierung immens an Bedeutung gewonnen.

Falls eine 3D-Struktur von einem Target mit co-kristallisiertem Liganden als Röntgenkristallstruktur verfügbar ist, können detaillierte Kenntnisse bezüglich der Substratbindungsstelle, des Substratbindungsmodus und der Wechselwirkungen des Substrates mit dem Proteinkomplex gewonnen werden. Computerprogramme verwenden das Docking, um potenzielle Liganden in die Bindungstasche einzupassen. Mithilfe von Scoring-Funktionen wird dann die von einer Bindungsgeometrie erzeugte Bindungsaffinität bewertet. Beim Struktur-basierten Wirkstoff Design besteht außerdem die Möglichkeit, aus kleinen Molekülen oder Molekülfragmenten völlig neuartige Strukturen zu entwickeln, von denen man sich eine potente, selektive Bindung ans Zielprotein erhofft. Inwieweit diese Moleküle synthetisch zugänglich sind, wie ihre Pharmakokinetik und Toxizität ist, lässt sich damit allerdings nicht genau vorhersagen.^[2, 3]

Wenn keine 3D-Struktur des Targets existiert, muss auf das „Liganden-basierte Wirkstoff-Design“ zurückgegriffen werden. Anhand der physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften von bekannten Liganden versucht man so, das Design neuer Wirkstoffe zu planen und ein Pharmakophormodell zu entwickeln, das die Wechselwirkungen zwischen dem Ligand und dem Target beschreibt. Mit diesem Pharmakophormodell können Substanzbibliotheken auf potentielle aktive Verbindungen durchsucht werden.^[4]

Die aktivsten Verbindungen können dann als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer, potenterer und selektiverer Wirkstoffe herangezogen werden. Dabei muss die Leitstruktur neben ihrer biologischen Wirkung gewisse Anforderungen bezüglich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften wie Molekülmasse, Lipophilie und Löslichkeit erfüllen.

In einem meist langwierigen iterativen Prozess müssen dann systematisch chemische Modifikationen vorgenommen werden, um die Wirkstärke, Spezifität und Wirkdauer zu optimieren. Basierend auf den Testergebnissen für strukturverwandte Verbindungen können daraufhin Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufgestellt werden, die zum besseren Verständnis der Interaktionen von Target und Ligand beitragen. Die systematische Modifikation von Leitstrukturen dient außerdem dazu, Verbindungen bezüglich Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung sowie Toxizität zu optimieren.^[2]

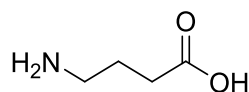
Entscheidend für den Erfolg ist, dass die Computermethoden eng verknüpft sind mit dem iterativen Prozess aus Synthese und experimenteller Aktivitätsbestimmung.

Bei dem schier unbegrenzten Bedarf an neuen, nebenwirkungsarmen Arzneimitteln ist die Entwicklung neuer, effizienter Methoden, welche einen leichten und möglichst variablen Zugang zu neuen Wirkstoffen ermöglichen von entscheidender Bedeutung.

Ein Hauptziel des Arbeitskreises ist die Synthese neuer, potenter Inhibitoren für die vier verschiedenen GABA-Transportproteine.

1.1 GABAerge Neurotransmission

γ -Aminobuttersäure (GABA, 1) gilt als der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem von Säugetieren.



γ -Aminobuttersäure (GABA, 1)

Abb. 1: Struktur von γ -Aminobuttersäure

Die Biosynthese von GABA im präsynaptischen Neuron erfolgt durch enzymatische Decarboxylierung von Glutamat durch die Glutamatdecarboxylase (GAD). Mithilfe vesikulärer GABA-Transporter (vGAT) wird GABA dann in Vesikel verpackt. GABA wird nach Eingang des extrasynaptischen Aktionspotentials durch exozytotische Freisetzung in den synaptischen Spalt freigegeben. Dort kann es mit prä- und postsynaptischen GABA-Rezeptoren interagieren. Die präsynaptischen G-Protein-gekoppelten GABA_B-Rezeptoren (GPCR) regulieren die weitere GABA Freisetzung über einen negativen Feedback-

Mechanismus. Postsynaptisch erfolgt die Bindung an GABA_A-Rezeptoren, Liganden-gesteuerten Chloridionenkanälen sowie an G-Protein-gekoppelten GABA_B-Rezeptoren.^[5-7]

Im Gehirn vermittelt GABA die schnelle synaptische Signalweiterleitung hauptsächlich über heteropentamere GABA_A-Rezeptoren. Durch Einstrom von Chloridionen kommt es zur Hyperpolarisation und damit zu einer verringerten Erregbarkeit der postsynaptischen Neurone.^[8]

Die Signaltransduktion der postsynaptischen heterodimeren GABA_B-Rezeptoren führt über Sekundärbotenstoffe zur Inhibierung von spannungsabhängigen Calciumkanälen und der Öffnung von einwärts gerichteten Kaliumkanälen. Die Rezeptoren produzieren ein inhibitorisches Potential des postsynaptischen Neurons.^[6, 7]

Zur Beendigung der synaptischen Signalweiterleitung ist es erforderlich, den Neurotransmitter innerhalb von Millisekunden aus dem synaptischen Spalt zu entfernen oder seine Wirkung zu blockieren. Die Beendigung der GABAergen Neurotransmission erfolgt durch Wiederaufnahme des Neurotransmitters in die Synapsen oder in angrenzende Gliazellen durch hochaffine GABA-Transporter (GAT). Sie verhindern die Ausbreitung der GABA in extrasynaptische Regionen und regulieren den extrazellulären GABA-Level, um die übermäßige Aktivierung von synaptischen und extrasynaptischen GABA-Rezeptoren zu verhindern.^[9-11] Die direkte Wiederaufnahme in Neurone spielt eine entscheidende Rolle beim Wiederauffüllen der Neurotransmitterspeicher in der Synapse.

Aufgrund der geringen Oberfläche der Synapsen wird vermutet, dass die angrenzenden Gliazellen notwendig sind für eine schnelle Entfernung von GABA aus dem synaptischen Spalt.^[9]

In den Gliazellen wird GABA enzymatisch durch die GABA-Transaminase (GABA-T) zu Succinatsemialdehyd (SSA) und weiter durch die Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase zu Succinat abgebaut. Succinat wird im Zitronensäurezyklus in α -Ketoglutarat umgewandelt, aus dem sich wiederum neues Glutamat erzeugen lässt. Um die Gliazelle verlassen zu können wird das Glutamat durch die Glutaminsynthetase in Glutamin umgewandelt. Das aus den Gliazellen freigegebene Glutamin kann wieder in GABAerge Neuronen aufgenommen werden und dient als Vorläufer für neues GABA. Die Transaminierung von Glutamin in der Synapse mittels Glutaminase generiert neues Glutamat, das Substrat der GABA Biosynthese.^[6, 7] Dieser Metaboliten-Transport zwischen GABAergen Neuronen und Gliazellen wird als „GABA-Glutamin-Zyklus“ bezeichnet und ist entscheidend für das effiziente Recycling von GABA.^[7, 12]

Eine Zusammenfassung der Komponenten des GABA-Neurotransmittersystems ist in Abb.2 dargestellt.

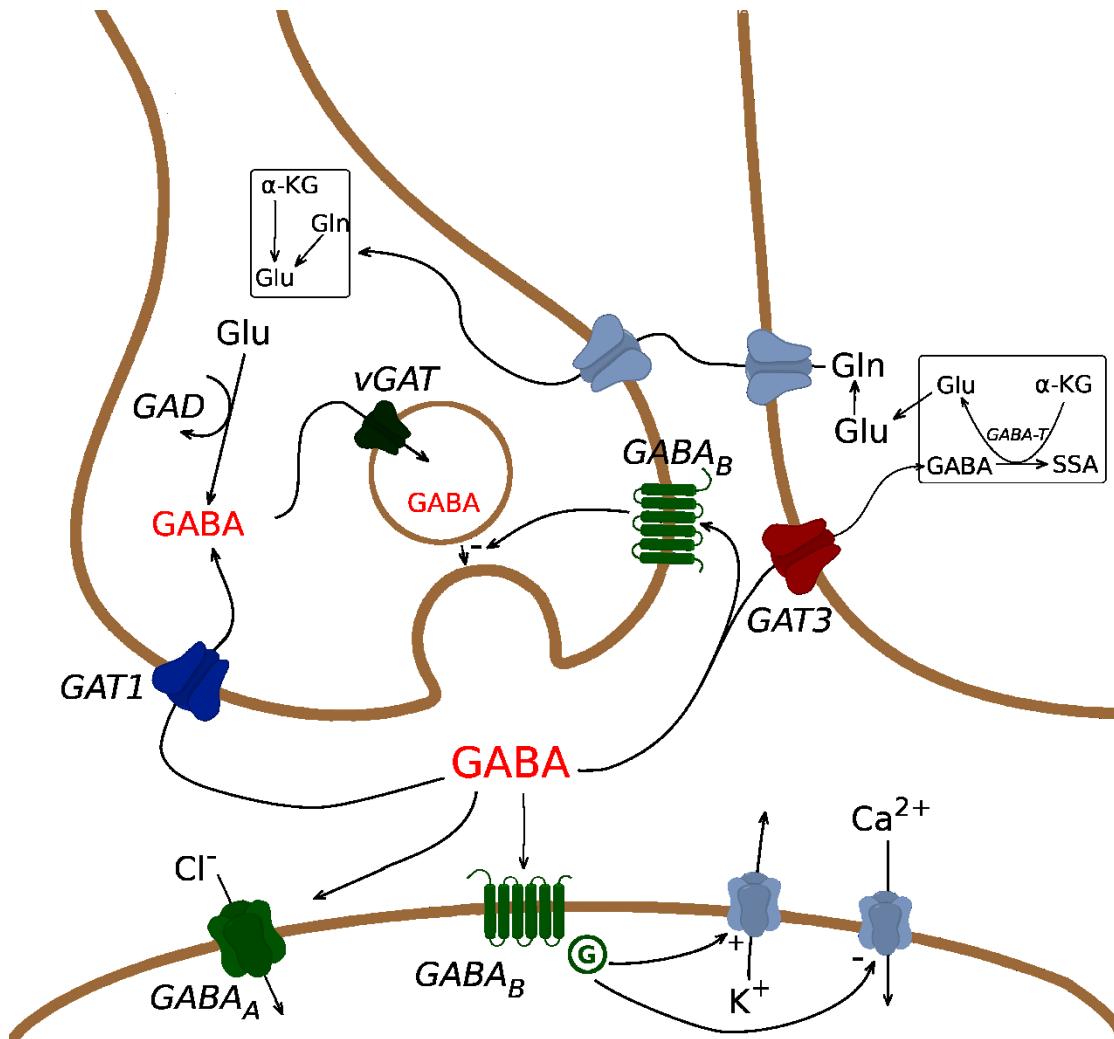


Abb. 2: Schematische Darstellung der Komponenten des GABA-Neurotransmittersystems

1.2 Pathophysiologie der GABAergen Neurotransmission

Da fast alle Neuronen im ZNS unter exzitatorischer Kontrolle durch Glutamat bzw. inhibitorischer Kontrolle durch GABA stehen, ist das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung entscheidend für die normale Gehirnfunktion. Störungen in der GABAergen Neurotransmission sind daher maßgeblich an der Pathophysiologie von neurodegenerativen Erkrankungen wie Epilepsie^[5, 13], Morbus Parkinson^[14], Chorea Huntington^[15], Angzuständen^[16], Depression^[17], Morbus Alzheimer^[18] und neuropathischem Schmerz^[19] beteiligt.

Demzufolge sind Enzyme der Biosynthese bzw. des Abbaus von GABA, GABA-Rezeptoren und GABA-Transporter potentielle Targets zur Entwicklung neuer Therapeutika.

Positive allosterische Modulatoren (PAM) der GABA_A-Rezeptoren, wie Benzodiazepine finden breite Anwendung als Arzneistoffe zur Regulation der GABAergen Neurotransmission. Sie binden in Gegenwart von GABA an eine eigene allosterische Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor und senken die erforderliche GABA-Konzentration zur Öffnung des Ionenkanals, wodurch der inhibitorische Effekt verstärkt wird.^[20] Als bekanntester Vertreter der Gruppe findet Diazepam (**2**) breite klinische Anwendung.^[21]

Der metabotropische GABA_B-Rezeptor ist das Target von Baclofen (**3**), einem selectiven GABA_B-Rezeptor-Agonist, der seit Jahren als Antispastikum verwendet wird.^[7]

Eine andere Möglichkeit zur Erhöhung der GABAergen Neurotransmission besteht darin, das für den Abbau von GABA verantwortliche Enzym GABA-Transaminase (GABA-T) zu Inhibieren. Der Suicid-Inhibitor Vigabatrin (**4**) hemmt GABA-T irreversibel und findet als Antiepileptikum klinische Verwendung.

Die Inhibierung der GABA-Transportproteine führt zu einer Erhöhung der Konzentration von freigesetztem GABA im synaptischen Spalt und bietet eine weitere Möglichkeit, die endogenen Funktionen von GABA zu verstärken. Der selektive GAT1-Inhibitor Tiagabin ((*R*)-**5**), Gabitril ist als Zusatzmedikation bei Epilepsie zugelassen.

Leider sind die bis heute entwickelten Arzneistoffe mit teils schwerwiegenden Nebenwirkung belastet, sodass die Entwicklung neuer, subtypenselektiver und nebenwirkungsärmerer Arzneistoffe, die die GABAerge Neurotransmission verstärken, weiterhin von großer Bedeutung ist.

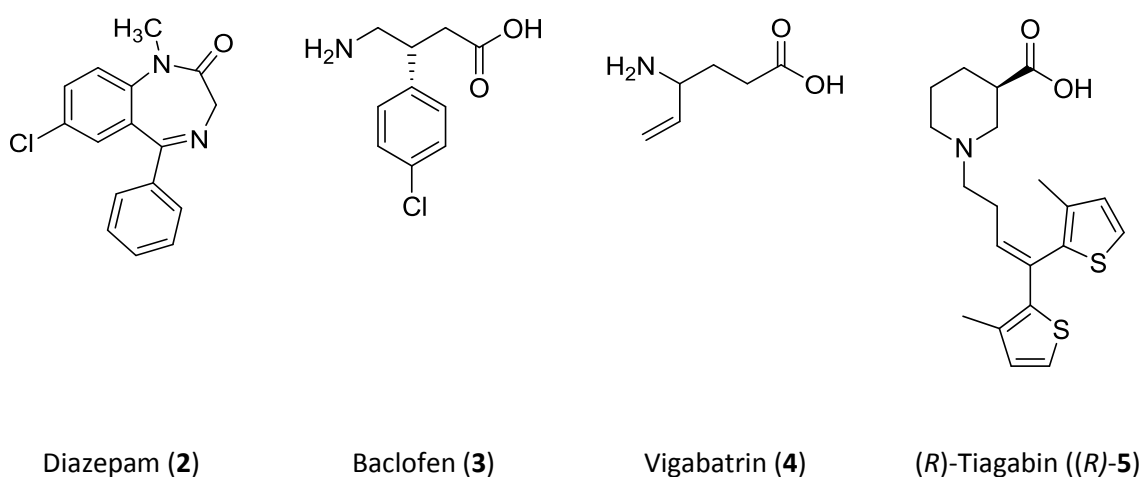


Abb. 3: Arzneistoffe mit Einfluss auf die GABAerge Neurotransmission

1.3 GABA Transporter

Transporter (solute carrier) ermöglichen den Austausch von Ionen, Aminosäuren, Nährstoffen oder Neurotransmittern über zelluläre Membranen. Mittlerweile sind rund 350 „Solute Carrier“ (SLC)-Transporter bekannt, die sich in 55 Familien unterteilen lassen.^[22] Die SLC6-Transporter stellen dabei eine der größten Gruppen dar, die sich basierend auf Sequence-Übereinstimmung und Substratspezifität in vier Unterkategorien einteilen lassen: Monoamin-, GABA- und die Aminosäure-Transporter I und II. Bei ihnen handelt es sich um sekundär aktive Co-Transporter, die den Gradienten der Natriumkonzentration als Triebkraft für den Transport des Substrates gegen dessen Konzentrationsgradienten nutzen.^[23]

Das Genom der Säugetiere enthält vier Gene, die für GABA-Transporter kodieren (GAT1, slc6a1; GAT2, slc6a13; GAT3, slc6a11; BGT1, slc6a12). Es handelt sich dabei um membranständige, Na^+/Cl^- -abhängige Transporter, die das Substrat im Cotransport mit den Ionen gegen den elektrochemischen Gradienten über die Membran befördern. Die Transport-Stöchiometrie für GAT1, GAT2 und GAT3 ist $2 \text{ Na}^+:1 \text{ Cl}^-:1 \text{ GABA}$ wohingegen für BGT1 gilt $3 \text{ Na}^+:2 \text{ Cl}^-:1 \text{ GABA}$.^[9]

Je nach Spezies, aus denen die GABA-Transporter kloniert wurden, existieren unterschiedliche Bezeichnungen für die verschiedenen Subtypen (Tab.1). Die von der „Human Genome Organisation“ (HUGO) vorgeschlagene Nomenklatur betrifft naturgemäß die humanen Transporter, wird aber auch gerne Spezies-übergreifend verwendet.^[24] Für aus Mauszellen klonierte Transporter gilt allerdings eine andere Nomenklatur. So wird GAT1 als mGAT1, BGT-1 als mGAT2, GAT2 als mGAT3 und GAT3 als mGAT4 bezeichnet.^[25] Da in unserem Arbeitskreis für biologische Untersuchungen Transporter der Maus verwendet wurden, werde ich diese Bezeichnung nachfolgend verwenden.

Tab. 1: Nomenklatur der GABA-Transportproteine

Spezies	GABA Transporter Bezeichnung			
Ratte	rGAT-1	rBGT-1	rGAT-2	rGAT-3
Mensch	hGAT-1	hBGT-1	hGAT-2	hGAT-3
Maus	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
HUGO	GAT1	BGT-1	GAT2	GAT3

Die vier Subtypen unterscheiden sich sowohl in Ihrem Expressionsmuster als auch in Ihrer pharmakologischen Bedeutung.

mGAT1 ist der wichtigste und am häufigsten vorkommende GABA-Transporter im Gehirn. Er wird in großen Mengen im Neocortex, Hippocampus, Kleinhirn, Basalganglien, Hirnstamm, Rückenmark, Riechkolben und in der Retina exprimiert.^[10] mGAT1 befinden sich zudem hauptsächlich in Zellmembranen von präsynaptischen Nervenendigungen der Synapsen und in geringerem Ausmaß in Gliazellen.^[26, 27]

Neben mGAT1 ist mGAT4 der einzig wichtige GABA Transporter im Gehirn mit besonderem Vorkommen in Retina, Riechkolben, Hirnstamm, Diencephalon (Thalamus und Hypothalamus) sowie in geringerem Maß im Hippocampus und Cortex.^[28] mGAT4 ist dabei überwiegend auf Gliazellen lokalisiert, die in direktem Kontakt mit GABAergen Neuronen stehen.^[29]

Neuere Studien zeigen, dass mGAT3 und mGAT2 primär in Leber und Nieren exprimiert werden. Im Gehirn kommen beide in den Leptomeningen (Hirnhaut) vor wobei mGAT3 auch in einigen Blutgefäßen exprimiert wird.^[27, 30]

mGAT2 transportiert bevorzugt Betain und besitzt nur eine niedrige Affinität für GABA.^[31] Abweichend von früheren Berichten^[32, 33] wird inzwischen davon ausgegangen, dass mGAT2 keine Rolle bei der Beendigung der GABAergen Neurotransmission im Gehirn spielt.^[27, 30]

mGAT3 ist ebenfalls unwichtig für die Inaktivierung von GABA, es fungiert als Taurin-Transporter in der Leber und als Efflux-Transporter in der Blut-Hirn-Schranke.^[34]

Aus ihrem Expressionsmuster ergibt sich, dass mGAT1 maßgeblich an der Terminierung der Signalweiterleitung über postsynaptische Rezeptoren in der Synapse beteiligt ist.

mGAT4 spielt eine entscheidende Rolle bei der Wiederaufnahme von GABA in Gliazellen und dem damit verbundenen Abbau bzw. Recycling des Neurotransmitters.

1.4 Struktur und Transportmechanismus von SLC6-Transportern

Wie bereits erwähnt bilden die SLC6-Transporter eine der größten Untergruppierungen der SLC-Transportproteine. Zu dieser Gruppierung zählen auch die Monoamintransporter für Serotonin, Norepinephrin, Dopamin sowie die Aminosäuretransporter für GABA und Glycin, die man auch als Natrium-gekoppelte Neurotransmitter-Transporter (NTTs) bezeichnet.^[22, 35]

1.4.1 Struktur der SLC-6 Transporter

Der Klonierung und Exprimierung des Genes, welches für den GABA-Transporter Typ 1 der Ratte kodiert (rGAT1) von Guastella et al.^[36] folgte kurze Zeit später die der anderen Neurotransmitter-Transporter wie Serotonin,^[37] Norepinephrin^[38] und Dopamin.^[39] Die Analyse der Aminosäuresequenzen lieferte erste Beweise dafür, dass die Transporter aus 12 transmembranären Segmenten bestehen.^[40]

Yamashita et al. gelang es 2005 schließlich, den Leucin-Transporter LeuT_{Aa} aus dem Bakterium *Aquifex aeolicus* zu isolieren und die erste Kristallstruktur in Gegenwart vom gebundenen Leucin sowie zweier Natriumionen anzufertigen.^[41] Abb. 4 zeigt die Sekundär-Struktur von LeuT_{Aa}

Der Transporter besteht aus 12 transmembranären Helices (TM), die durch eine entsprechende Anzahl an Loops intra- bzw. extrazellulär verknüpft sind. Amino- und Carboxy-Terminus befinden sich auf der intrazellulären Seite. Der Transporter besitzt eine kegelstumpfförmige Gestalt mit einem inneren Ring gebildet von den Helices TM1, TM3, TM6 und TM8, der eingebettet ist in einen äußeren Ring aus Helices TM2, TM4, TM5, TM7, TM9 und TM10. Besonders auffällig ist das sich wiederholende Strukturelement innerhalb der ersten 10 transmembranären Helices, heute als „5+5 LeuT-Motif“ bekannt. TM 1-5 und TM 6-10 sind dabei über eine in der Membran liegende pseudo-C2-Symmetrieachse durch Drehung um 176.5° ineinander überführbar. Die α -helikalen Strukturen von TM1 und TM6 sind antiparallel zueinander angeordnet und mittig in zwei Hälften geteilt. Beide Segmente werden durch entfaltete Helixabschnitte verbunden, wobei Carbonyl- und NH-gruppen für Wasserstoffbrückenbindungen und Ionenbindungen freigelegt sind. Diese freigelegten Regionen in TM1 und TM6 sowie die benachbarten TM3, TM8 beinhalten die Substrat- und Natriumbindungsstellen.^[41]

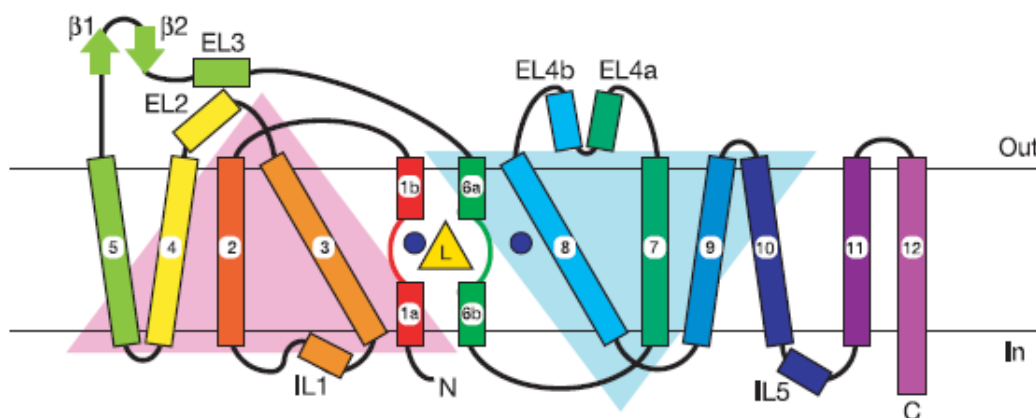


Abb. 4: Sekundärstruktur von LeuT_{Aa} nach Yamashita et al.^[41]

1.4.2 Transportmechanismus

Seit den ersten Beschreibungen von Mitchell^[42] und Jardetzky^[43] wird der Mechanismus der SLC6-Transporter allgemein durch das Modell des „alternating access“ beschrieben. Der Transport durch die Plasmamembran lässt sich dabei in mehrere Stufen unterteilen und ist in Abb. 5 schematisch dargestellt. Der postulierte Mechanismus stützt sich auf hochaufgelöste Kristallstrukturen von LeuT in verschiedenen Stadien des Transportzyklus^[41, 44] sowie auf Kristallstrukturen von LeuT-artigen Transportern der NSS-Familie^[45]. Das stöchiometrische Verhältnis zwischen Substrat und co-transportierten Ionen wie z.B. (Na^+ , Cl^- , K^+ , H^+) variiert dabei innerhalb der NTT-Proteine.^[45, 46]

Im ersten Schritt des Transportzyklus befindet sich der Transporter in einem zum extrazellulären Medium geöffneten Zustand (outward facing open = OFo), die es dem Substrats und den zu transportierenden Ionen ermöglicht, in die S1-Bindungstasche zu gelangen. Die Belegung der Bindungsstellen (OFo*, geöffnet mit Substrat) initiiert dann eine strukturelle Veränderung, die zur Schließung des extrazellulären Gates führt und somit den Zugang zur Bindungsstelle blockiert (OFc*, geschlossen mit Substrat). Der substratgebundene Transporter durchläuft dann größere strukturelle Veränderungen und geht über einen bisher nicht kristallisierten „inward facing closed“ Zustand (IFc*) in die zum intrazellulären Raum geöffnete Konformation (inward facing open, IFo*) über. Durch das offene intrazelluläre Gate können die gebundenen Ionen und das Substrat ins Zytoplasma ausströmen und der leere Transporter (IFo) geht in die Ausgangsposition (OFo) für den nächsten Transportzyklus über. Der Übergang von IFo nach OFo kann dabei mit oder ohne Substrat erfolgen.^[45]

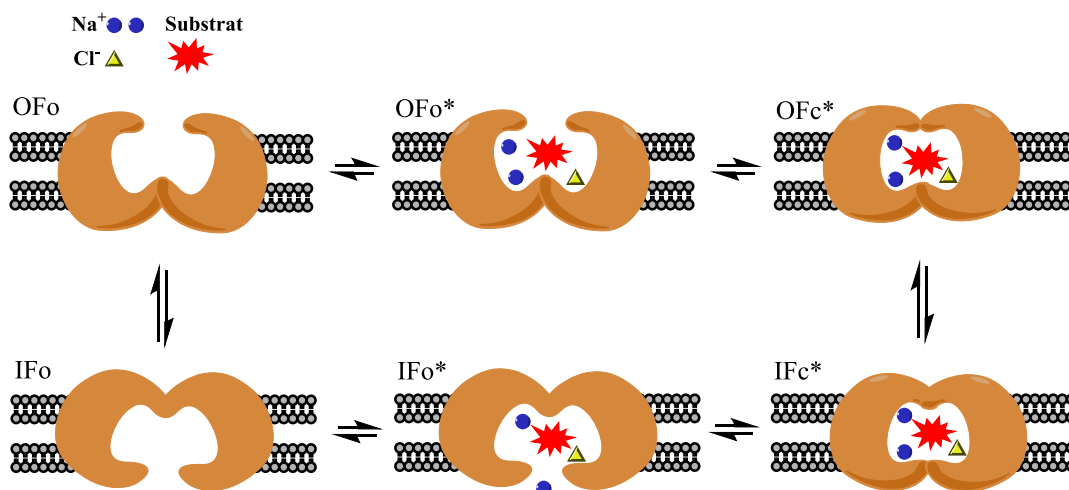


Abb. 5: Postulierter Transportmechanismus nach dem „Alternating access modell“^[47]

Nach Aufklärung der ersten Kristallstruktur von LeuT im outward-facing occluded Zustand durch Yamashita et al.^[41] gelang es nun Krishnamurty et al. LeuT in der outward-facing open sowie der

inward-facing open Konformation zu kristallisieren und analysieren. ^[44] Dies ermöglicht auf molekularer Ebene die während des Transportprozesses ablaufenden, strukturellen Veränderungen an ein und demselben Transporter Typ aufzuklären. In Abb. 6 sind die 3 isolierten Kristallstrukturen von LeuT zu verschiedenen Punkten des Transportzyklus schematisch dargestellt.

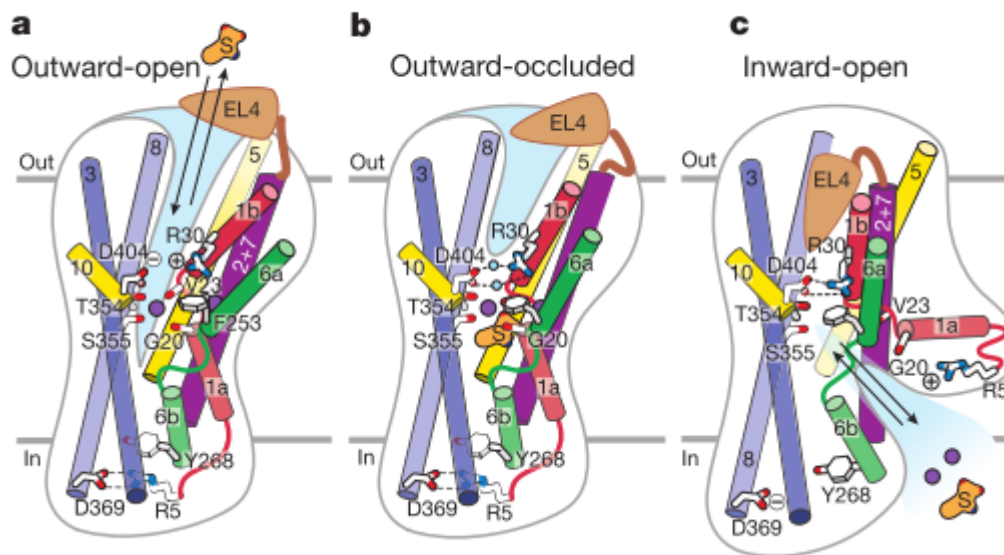


Abb. 6: Schematische Darstellung des Transportmechanismus in LeuT von Krishnamurthy et al. ^[44]

In der „outward open“ Konformation ist das extrazelluläre Gate geöffnet. Arg30 und Asp404 sind zu weit voneinander entfernt und die Salzbrücke ist unterbrochen. Die Seitenkette von Phe 253 hat sich durch eine Drehung um 90° von der Bindungsstelle wegorientiert.

Im „outward occluded“ Zustand ist der Zugang zur S1 Bindungstasche vom extrazellulären Medium durch das geschlossene extrazelluläre Gate versperrt. Dabei bilden die aromatischen Seitenketten Tyr108 und Phe253 einen hydrophoben Deckel der die S1-Tasche von oben bedeckt. Oberhalb dieses Deckels formt die Guanidingruppe vom Arg30 mit der Carboxylgruppe des Asp404 eine über zwei Wassermoleküle vermittelte Salzbrücke, die das extrazelluläre Gate in seiner geschlossenen Form stabilisiert.

Der intrazelluläre Zugang unmittelbar unterhalb der Substrat- und Natriumbindungsstellen wird durch ein größeres, dicht gepacktes Netzwerk aus helikalen Segmenten TM1a, TM6b und TM8 blockiert. Diese als „intrazelluläres Gate“ bezeichnete Protein-Struktur wird durch eine Salzbrücke zwischen Arg5 und Asp369 stabilisiert. ^[41]

Beim Übergang in die „inward open“ Konformation neigen sich die Segmente TM1b, TM6a in Richtung „Scaffold Domain“ und zusätzlich verursacht die Bewegung der TM7 das Eintauchen von EL4 ins extrazelluläre Vestibül. Dadurch wird der extrazelluläre Durchgang verschlossen.

Das seitliche wegklappen der Helix TM1a um 45° führt zum Bruch der Salzbrücke zwischen Arg5 und Asp369 und der Zugang zum Zytoplasma ist frei.

Gestützt auf molekül-dynamischen Simulationen und andere experimentelle Daten berichteten Shi et al. von einer zweiten Substratbindungsstelle S2, die sich im unteren Bereich des extrazellulären Vestibüls von LeuT, unmittelbar oberhalb des extrazellulären Gates befindet. Sie behaupten, dass die Belegung dieser S2-Bindungsstelle nötig sei, um die allosterische Freigabe des Substrates von S1 ins Zytoplasma zu ermöglichen.^[48] Die Existenz dieser S2 Bindungsstelle konnte auch in anderen Studien einwandfrei belegt werden,^[49] allerdings bestehen erhebliche Zweifel über Ihre Bedeutung bei der allosterischen Freigabe des Substrats aus S1.^[44, 50, 51] S2 scheint vielmehr als Bindungsstelle für nicht-kompetitive LeuT-Inhibitoren^[52, 53] oder Detergentien^[54] relevant zu sein. Die Analyse der Kristallstrukturen von LeuT in Gegenwart verschiedener, nicht-kompetitiver Inhibitoren belegen, dass diese in der S2-Bindungstasche im extrazellulären Vestibül binden und den Transporter daran hindern die nötigen Konformationsänderungen zu durchlaufen, um das Substrat durch die Plasmamembran zu befördern.^[52, 55]

1.5 Bindungsmodelle basierend auf Homologie-Modeling

Die LeuT Strukturen haben sich als valide Grundlage für Molecular-Modeling-Studien von humanen Neurotransmittertransportern erwiesen. Der prokaryotische Transporter besitzt zwar nur 20-25% Sequenz-Übereinstimmung mit den eukaryotischen Vertretern, allerdings liegt die Sequenzhomologie für die Bereiche, die am Transportprozess beteiligt sind, mit 55-67% besonders hoch.^[41, 56]

In unserem Arbeitskreis wurde mittels Molecular-Modeling ein 3D-Modell für den humanen GABA-Transporter hGAT1 entwickelt und mittels Docking-Studien die Wechselwirkungen von GABA mit der Substratbindungsstelle untersucht.^[57] Der dabei abgeleitete Bindungsmodus von GABA in hGAT1 ist dem von Leucin im LeuT_{Aa}-Transporter sehr ähnlich. Die Carboxylgruppe von GABA ist an eines der beiden Natriumionen (Na¹) gebunden und wird durch ein Netzwerk an Wasserstoffbrückenbindungen unter Beteiligung der Seitenkettenhydroxylfunktion von Tyr140 und der NH-gruppen von Leu64 und Gly65 fixiert.

Die γ -Aminogruppe von GABA formt Wasserstoffbrückenbindungen mit Hydroxylgruppen der Seitenkette von Thr400 und Ser396 sowie in geringerem Maße mit der Seitenkettenhydroxylfunktion von Tyr60 sowie der Carbonylfunktion von Tyr60 und Ser396.

Die unterschiedliche Substratspezifität von hGAT1 im Vergleich zu LeuT_{Aa} lässt sich insbesondere auf 3 Mutationen zurückführen, bei denen Ser256 durch Gly297, Asn21 durch Tyr60 und Ile359 durch Thr400 ersetzt wird. Dadurch kommt es zur Ausbildung anderer Wasserstoffbrückenbindungen bzw. elektrostatischer Wechselwirkungen in der Bindungstasche. (siehe Abb. 7)

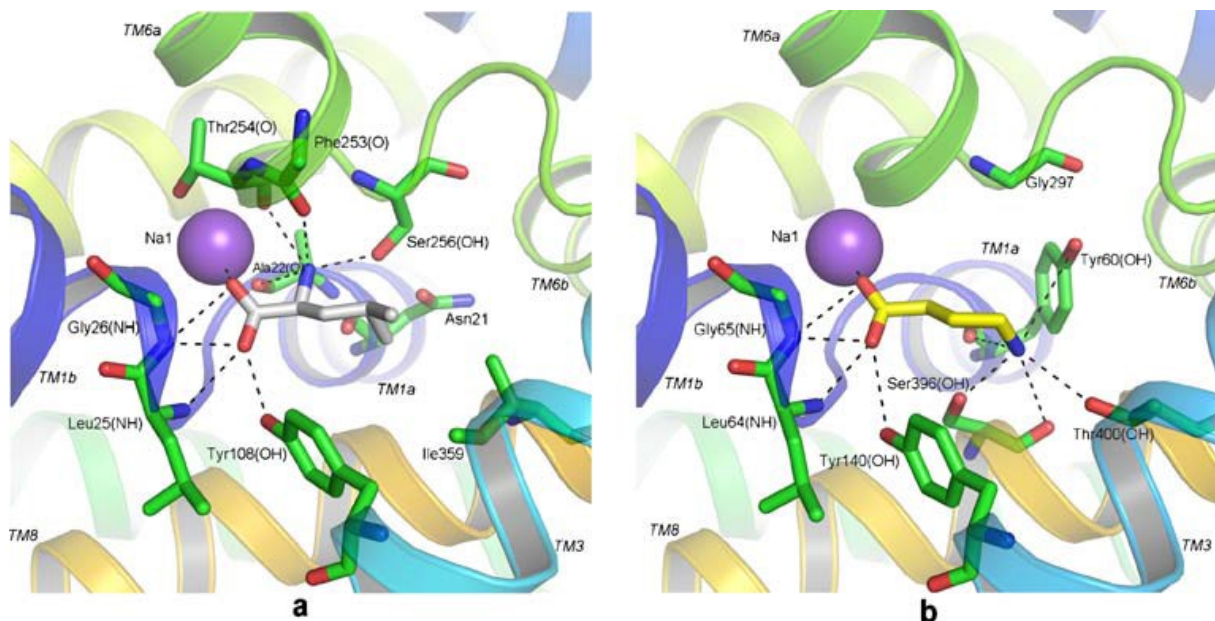


Abb. 7: Bindungsmodus von Leucin in LeuT (a) und GABA in hGAT1 (b) nach Wein und Wanner^[57]

Ein anderes in der Literatur publiziertes Homologie-Modell von hGAT1 basierend auf der Kristallstruktur von LeuT liefert unter Berücksichtigung von Docking-Experimenten und nachfolgender moleküldynamischer (MD) Simulationen Hinweise über den Bindungsmodus von GABA, Nipecotinsäure und Tiagabin.^[58] Die Nipecotinsäure nimmt in den Docking-Experimenten zwei unterschiedliche Bindungsposen ein. In der bevorzugten Bindungspose bildet die Carboxylgruppe ionische Wechselwirkungen mit Na⁺ und polare Wechselwirkungen mit Tyr140 und Gly65 aus, die identisch sind mit denen die an hGAT1 gebundenes GABA mit der Carboxylgruppe eingeht. Der zum intrazellulären Medium hin ausgerichtete Piperidinstickstoff bildet polare Wechselwirkungen zum Carbonylsauerstoff von Tyr60 sowie der Seitenkettenhydroxylfunktion von Ser396.^[58]

Tiagabin mit seiner großen lipophilen Seitenkette nimmt einen anderen Bindungsmodus, als dies bei den kleineren Substraten wie GABA oder Nipecotinsäure der Fall ist, ein. Die (*R*)-Nipecotinsäure-

Einheit von Tiagabin orientiert sich mit dem Piperidinstickstoff hin zur extrazellulären Seite und bildet eine Wasserstoffbrückenbindung mit Phe294. Die große hydrophobe Seitenkette ragt aus der S1 Bindungstasche heraus ins extrazelluläre Vestibül, wo sie durch aliphatische Seitenketten stabilisiert wird.^[58] Dieser Bindungsmodus erfordert eine Öffnung des extrazellulären Gates zwischen Phe294 und Tyr140 und führt dazu, dass der Transporter in Anwesenheit von Tiagabin in der open-to-out Konformation festgehalten wird.

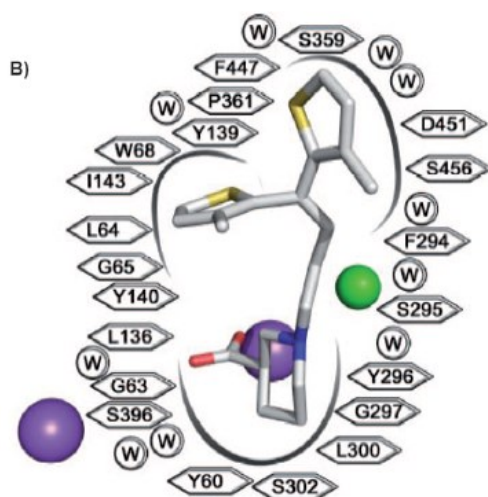


Abb. 8: Schematische Darstellung der Tiagabin Bindungspose B) im open-to-out mode^[58]

Interessanterweise sind die Wechselwirkungen der Carboxylgruppe von GABA, (*R*)-Nipecotinsäure und (*R*)-Tiagabin zu Tyr140 und Na⁺ in allen Bindungsposen konserviert. Die (*R*)-Nipecotinsäure dockt besser in die S1-Tasche durch polare Wechselwirkungen zwischen dem Piperidinstickstoff und dem Carbonylsauerstoff von Tyr60 sowie der Seitenkettenhydroxylfunktion von Ser396, die mit denen in unserem Modell für die Bindung von GABA übereinstimmen. Bei dem vom Tiagabin bevorzugten Bindungsmodus sind diese Wasserstoffbrückenbindungen nicht existent, sondern lediglich eine Wasserstoffbrückenbindung zum Phe294. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die hohe Affinität des Tiagabins zur Substratbindungsstelle des Transporters durch die lipophile Seitenkette, die ins extrazelluläre Vestibül ragt, verursacht wird.

Dies führte zu der Idee eine lipophile Seitenkette mit endständiger Aryleinheit in die 4-Position der (*RS*)-Nipecotinsäure einzuführen. Derartig substituierte Verbindungen sollten ebenfalls den im Modeling^[58] als vorteilhaft erwiesenen Bindungsmodus der (*R*)-Nipecotinsäure, bei dem der Piperidinstickstoff zum intrazellulären Medium gerichtet ist, einnehmen und zusätzlich Bindungsenergie durch π -aliphatische und/oder π - π -Wechselwirkungen der lipophilen Seitenkette mit der S2-Bindungsstelle gewinnen. In Abb. 9 ist diese Bindungspose beispielhaft für eine in 4-Position substituierte Nipecotinsäure mit 4,4-Diphenylalkenyl-Seitenkette dargestellt.

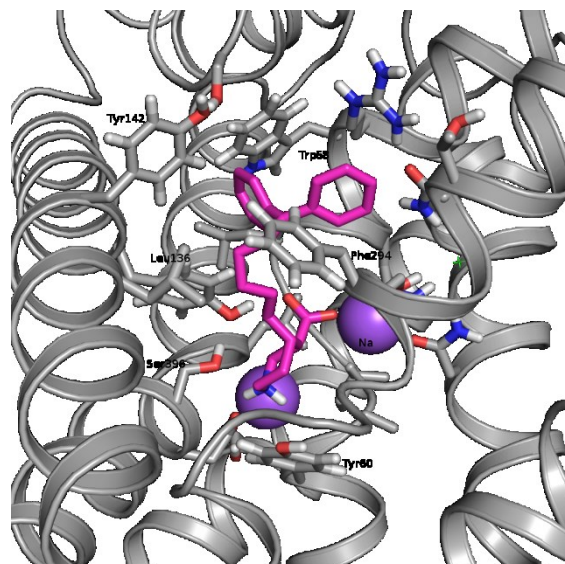
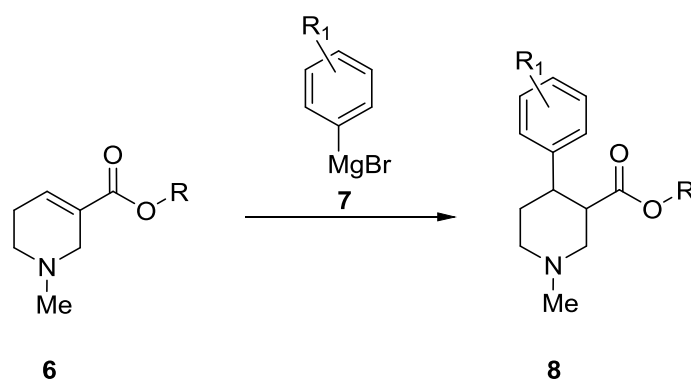


Abb. 9: Schematische Darstellung des Bindungsmodus von in 4-Position substituierte Nipecotinsäure

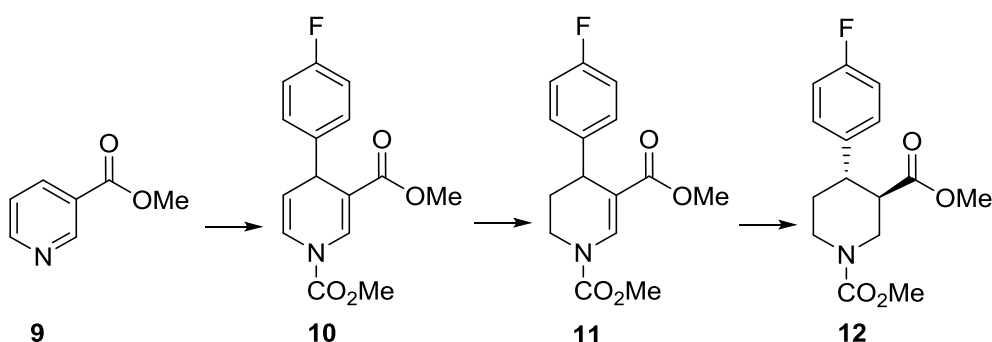
Man kann erkennen wie der Piperidinstickstoff (blau) polare Wechselwirkung mit den Aminosäuren Tyr60 sowie Ser396 bildet. Die Carboxylgruppe (rot) der Nipecotinsäure bildet über das Natriumion in der Bindungstasche vermittelte Wechselwirkungen mit Tyr140 aus. Die Abbildung zeigt wie das Phe294 seitlich weggedreht und dadurch das extrazelluläre Gate geöffnet ist. Die beiden aromatischen Reste ragen in die große hydrophobe Tasche und sollen so zu einer Steigerung der Bindungsenergie im Vergleich zur (*R*)-Nipecotinsäure führen.

Für die Darstellung von Nipecotinsäurederivaten mit einem aromatischen Substituenten in 4-Position sind unterschiedliche Verfahren literaturbekannt. Eine häufig verwendete Methode zur Darstellung von **8** ist die Michael-Addition von Arylmagnesium-Reagenzien **7** an Arecolinderivate **6** (Schema 1).^[59-62]



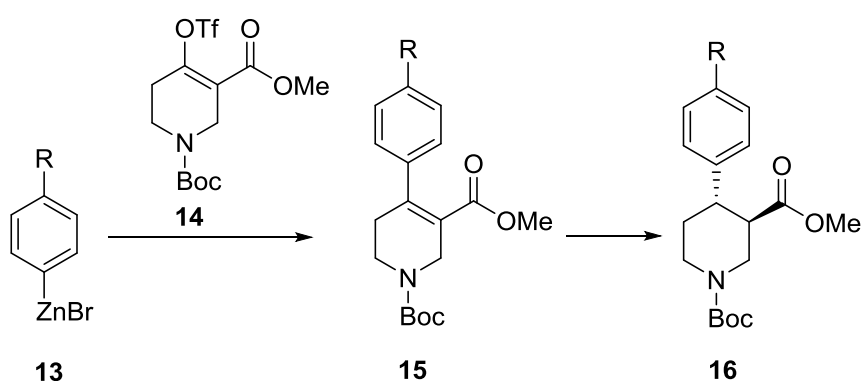
Schema 1: Michael-Addition von Arylmagnesium-Reagenzien an Arecolinderivate

Eine weitere Möglichkeit ist die mehrstufige Synthese ausgehend von Nicotinsäuremethylester **9**. Nach Aktivierung des Pyridinringes durch Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester kann die Kupfer-katalysierte Addition des 4-Fluorophenylrestes zur Darstellung von **10** erfolgen. Durch darauffolgende Hydrierung kann dann das Tetrahydropyridine **10** in das 4-arylsubstituierte 1,4-Dihydropyridin **11** überführt werden. Nach Reduktion kann schließlich *trans*-4-Arylpiperidin-3-carbonsäurederivat **12** erhalten werden (Schema 2).^[63]



Schema 2: Synthese von 4-Arylpiperidin-3-carbonsäurederivaten ausgehend von Nicotinsäuremethylester

Ein anderes literaturbekanntes Verfahren zur Darstellung von 4-arylsubstituierten Nipecotinsäurederivaten beruht auf der Negishi-Kupplung von funktionalisierten Arylbromiden **13** mit dem Triflat **14**. Nach magnesiumbasierter Reduktion der Doppelbindung von **15** und Isomerisierung erhält man den Ester **16** in der thermodynamisch bevorzugten *trans*-Konfiguration (Schema 3).^[64]



Schema 3: Synthese 4-Aryl substituierter Nipecotinsäurederivate über Negishi-Kupplung

Methoden, die es ermöglichen funktionalisierbare Alkyl- oder Alkenylketten in die 4-Position von Nipecotinsäurederivaten einzuführen, sind bislang allerdings noch nicht bekannt.

1.6 Inhibitoren der GABA Transportproteine

Aufgrund der Tatsache, dass eine gestörte GABAerge Neurotransmission an der Pathophysiologie einer Vielzahl von Erkrankungen beteiligt ist, stellen GABA-Transportproteine interessante Targets für die Wirkstoffentwicklung dar.

Ausgehend vom natürlichen Substrat, der γ -Aminobuttersäure, wurden acyclische GABA-Analoga entwickelt, die jedoch keine Selektivität für die einzelnen Transportproteine zeigten und zusätzlich Affinität zum GABA_A-Rezeptor aufweisen.^[65]

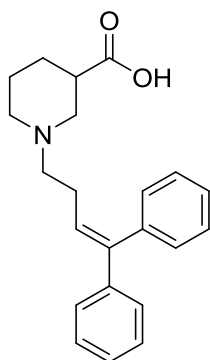
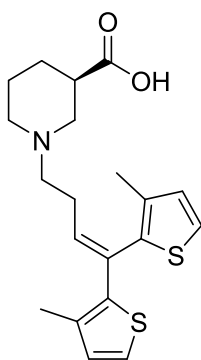
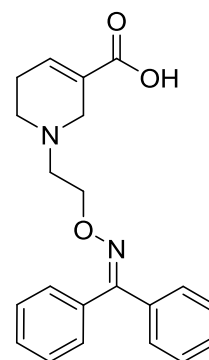
Demgegenüber haben sich die cyclischen Aminosäuren Nipecotinsäure und Guvacin als besseres Ausgangsmodell für die Entwicklung von GAT-Inhibitoren erwiesen.^[66] Allerdings sind diese relativ klein und polar und liegen dadurch bei physiologischem pH-Wert als Zwitterionen vor. Um das damit einhergehende Problem der geringen Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zu beheben, wurden lipophile Seitenketten am Piperidinstickstoff eingeführt.^[67] Dabei stellte sich heraus, dass neben der ZNS-Gängigkeit geeignete lipophile Reste zu einer gewissen Subtypenselektivität für die jeweiligen Transporter führen.

Bei den in der Frühphase der GABA-Transporterforschung entwickelten Inhibitoren stellte sich später, nachdem subtypenselektive Testsysteme erfassbar waren, heraus, dass sie mGAT1-selektiv sind.

1.6.1 mGAT1-selektive Inhibitoren

In Tabelle 2 sind eine Reihe mGAT1-selektiver Inhibitoren aufgeführt, von denen Tiagabin als Add-On-Therapeutikum bei fokalen epileptischen Anfällen eingesetzt wird.

Tab. 2: mGAT1-selektive Inhibitoren

SKF-89976-A (*rac*-**17**)^[67]Tiagabin ((*R*)-**5**)^[68]NO711(**18**)^[69]

Verbindung	GABA-Uptake Inhibition (pIC ₅₀ ± SEM) ^a			
	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
<i>rac</i> - 17	6.16 ± 0.05	3.43 ± 0.07	3.71 ± 0.04	3.56 ± 0.06
(<i>R</i>)- 5	6.88 ± 0.12	100 µm /50.3% ^b	100 µm /64.1% ^b	100 µm /73.4% ^b
18	6.83 ± 0.06	3.20 ± 0.09	3.62 ± 0.04	3.07 ± 0.05

a) Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die pIC₅₀-Werte mit unserem im Arbeitskreis etablierten Testsystem ermittelt. b) Verbleibender ³[H]GABA-Uptake in Gegenwart von 100 µm Testverbindung

Im Unterschied zu den einfachen cyclischen Aminosäure-Grundkörpern wie Nipecotinsäure oder Guvacin zeichnen sich die Verbindungen durch einen *N*-Substituenten, bestehend aus einer flexiblen vier bzw. fünf-Atome langen Kette (Linker) mit einer Doppelbindung, die am Ende zwei aromatische Reste trägt, aus.

Ausgehend von diesen Verbindungen gelang es Anderson et al. in einer Reihe von SAR-Studien vielversprechende Derivate mit gesteigerter Affinität zu mGAT1 zu entwickeln. Die Einführung eines Sauerstoffatoms in die Seitenkette erwies sich hinsichtlich der Affinität als vorteilhaft. Zudem müssen sich die beiden aromatischen Reste am Ende der Kette nicht am selben C-Atom befinden, sondern können wie bei den Biphenyl-2-yl- oder 2-Benzylphenyl-Resten auch hintereinander geschaltet sein (Abb. 10).

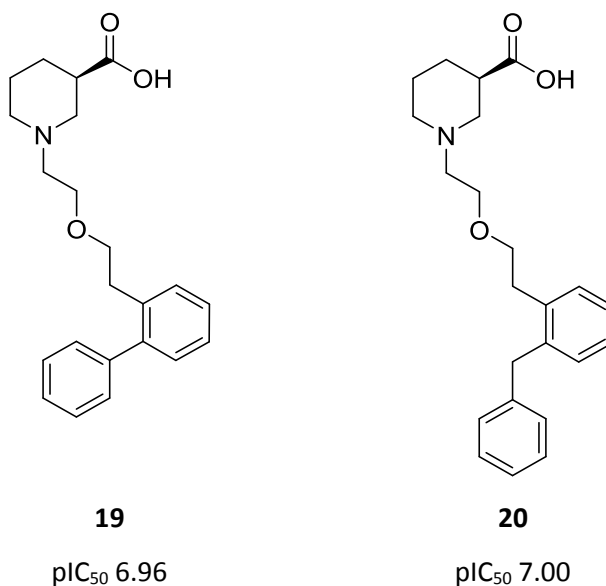
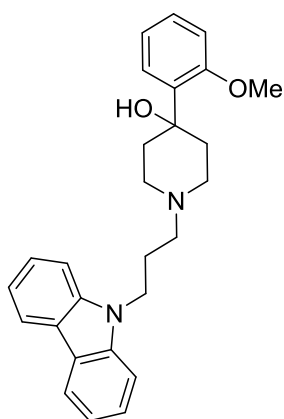
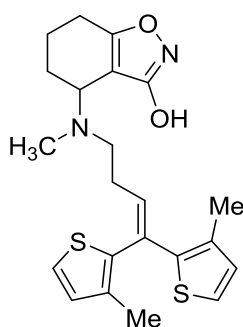
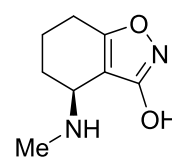


Abb. 10: Neue Generation mGAT1 selektiver Inhibitoren^{[70], [71]}

1.6.2 mGAT2-selektive Inhibitoren (BGT1)

Für mGAT2 mangelt es bis zum jetzigen Zeitpunkt an Inhibitoren mit einer vergleichbaren Potenz wie sie mGAT1-Inhibitoren besitzen. Die einzige mGAT2-selektive Substanz NNC05-2090 (**21**), besitzt gegenüber den anderen GAT-Subtypen eine um den Faktor 10 größere Affinität zu mGAT2.

Eine mGAT1/mGAT2 gemischt-selektive Substanz EF1502 (*rac*-**22**) geht aus dem schwachen mGAT1-Inhibitor *N*-Methyl-*exo*-THPO ((*R*)-**23**) hervor. Die Substanz (*R*)-**23** besitzt eine höhere Affinität zu mGAT1 als zu mGAT2 und zeigt keine nennenswerte Inhibierung von mGAT3 und mGAT4.

Tab. 3: GABA-Uptake Inhibitoren von mGAT2NNC05-2090 (**21**)^[72]EF1502 (*rac*-**22**)^[73]N-Methyl-exo-THPO ((*R*)-**23**)^[74]

Verbindung	GABA-Uptake Inhibition (pIC ₅₀)			
	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
21	4.72 ^b	5.85 ^b	4.39 ^b	4.82 ^b
<i>rac</i> - 22	5.15 ^a	4.59 ^a	< 3.52 ^a	< 3.52 ^a
(<i>R</i>)- 23	3.35 ^a	< 2.52 ^a	< 2.52 ^a	< 2.52 ^a

a) Keine SEM Werte in der Literatur b) pK_i-Werte

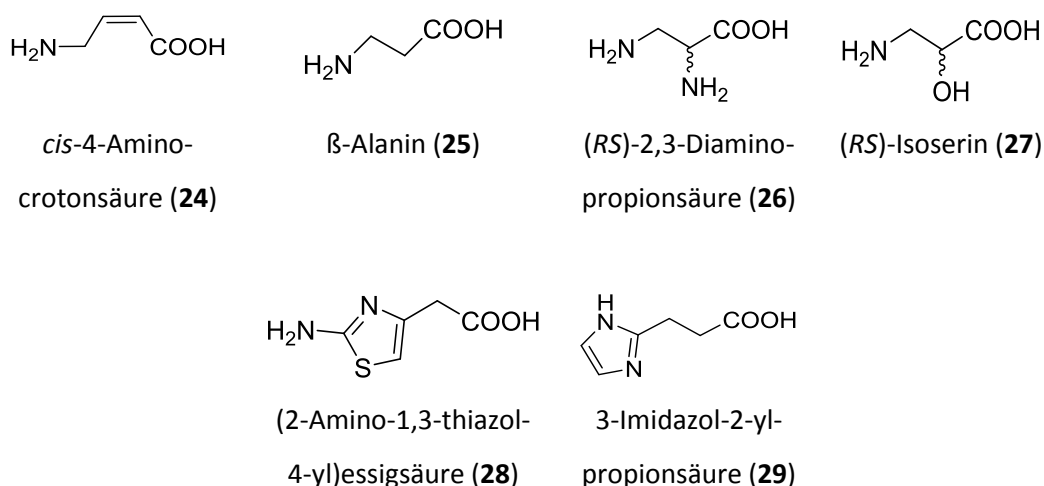
Es sei darauf hingewiesen, dass die einzige potente mGAT2-selektive Verbindung **21** keine Säurefunktion im Grundkörper enthält. Dies legt die Vermutung nahe, dass die für eine besonders starke Bindung an mGAT2 geeigneten Grundkörper –wie es Nipecotinsäure oder Guvacin für mGAT1 sind- noch nicht gefunden wurden.

1.6.3 mGAT3-und mGAT4-selektive Inhibitoren

Im Arbeitskreis wurden von Kragler eine Reihe von Aminosäuren als Grundstrukturen bezüglich ihrer Selektivität und Potenz an mGAT3 und mGAT4 getestet.^[75] Hierbei konnte für *cis*-4-Aminocrotonsäure (**24**) eine deutlich gesteigerte Potenz an mGAT3 (pIC₅₀ = 4.95) und mGAT4 (pIC₅₀ = 4.93) im Vergleich zu der an mGAT1 (pIC₅₀ = 2.99) und mGAT2 (pIC₅₀ = 3.67) ermittelt werden. Ausgehend von den bekannten gemischt-selektiven mGAT3- und mGAT4-Inhibitoren β-Alanin (**25**) und (*RS*)-2,3-Diaminopropionsäure (**26**) konnten zwei neue Grundstrukturen entdeckt werden. (*RS*)-Isoserin (**27**) erwies sich als einer der potentesten Inhibitoren für mGAT3 (pIC₅₀ = 4.87) und mGAT4 (pIC₅₀ = 4,78) mit

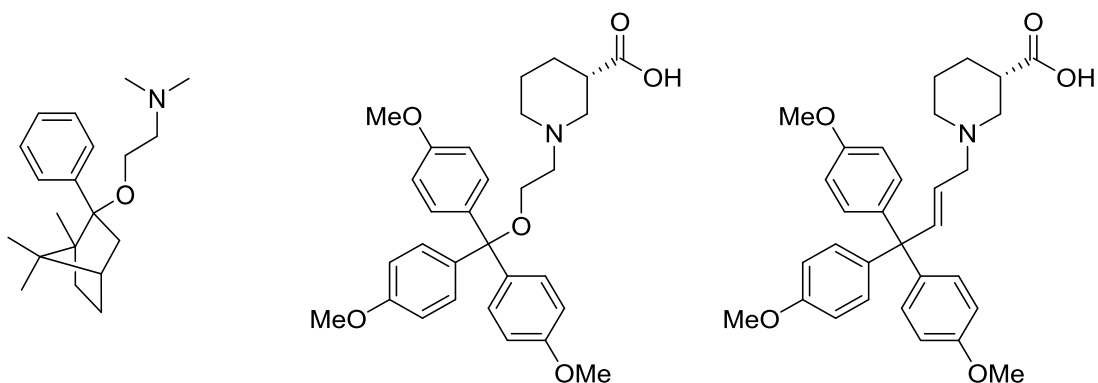
klarer Subtypenselektivität gegenüber mGAT1 und mGAT2 (Faktor > 400). Darüber hinaus konnte mit (2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (**28**) die erste mGAT3 selektive Aminosäure gefunden werden, die jedoch mit einem pIC_{50} von 3.36 nur geringe Potenz aufweist. Ebenfalls im Arbeitskreis fand Wörlein mit 3-Imidazol-2-ylpropionsäure (**29**) eine an mGAT3 etwas potentere (pIC_{50} =4.54) Grundstruktur mit annehmbarer Subtypenselektivität. ^[76]

Tab. 4: Aminosäuren mit mGAT3 bzw. mGAT4 Inhibition^[75]



Verbindung	GABA-Uptake Inhibition ($pIC_{50} \pm SEM$) ^a			
	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
24	2.99 ± 0.04	3.67 ± 0.08	4.95 ± 0.04	4.93 ± 0.09
25	2.59 ± 0.03	3.48 ± 0.11	4.66 ± 0.06	4.46 ± 0.13
26	3.11 ± 0.02	3.50 ± 0.12	4.66 ± 0.08	5.05 ± 0.02
27	2.33 ± 0.05	3.39 ± 0.11	4.87 ± 0.05	4.78 ± 0.14
28	1 mM /98.2% ^b	1 mM /76.5% ^b	3.36 ± 0.11	1 mM /54.6% ^b
29	1 mM /62.8% ^b	3.28 ± 0.12	4.54 ± 0.15	3.51 ± 0.03

a) Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die pIC_{50} -Werte mit unserem im Arbeitskreis etablierten Testsystem ermittelt. b) Verbleibender ³[H]GABA-Uptake in Gegenwart von 1 mM Testverbindung

Tab. 5: GABA-Uptake Inhibition der Subtypen mGAT3 bzw. mGAT4EGYT-3886 (**30**) ^[77](S)-SNAP-5114 ((S)-**31**) ^[77]DDPM-1457 ((S)-**32**) ^[78]

Verbindung	GABA-Uptake Inhibition (pIC ₅₀ ± SEM)			
	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
(30)	4.59 ^a	4.41 ^b	4.52 ^c	4.34
(S)- 31 ^e	4.07 ± 0.09	100 μm /62.9% ^f	5.29 ± 0.04	5.71 ± 0.20
(S)- 32 ^e	4.40 ± 0.05	4.42 ± 0.11	5.47 ± 0.02	5.87 ± 0.08

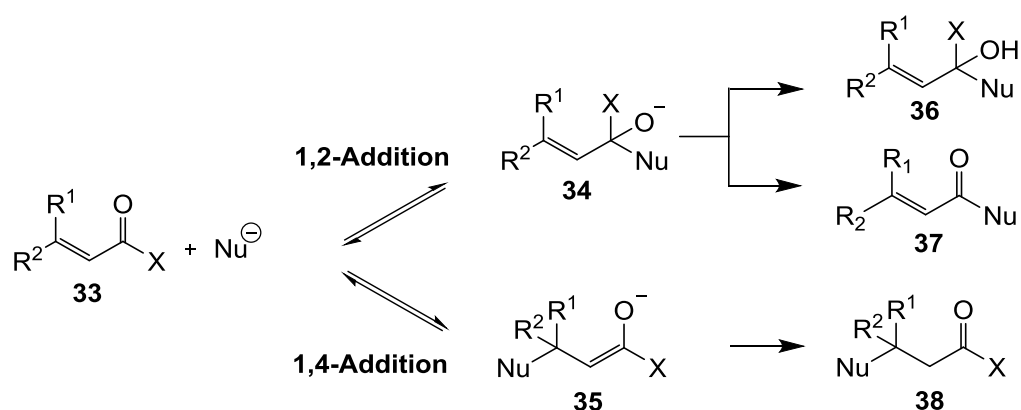
a) hGAT1; b) hBGT1; c) rGAT2 d) hGAT3; e) Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die pIC₅₀-Werte mit unserem im Arbeitskreis etablierten Testsystem ermittelt; f) ³[H]GABA-Uptake in Gegenwart von 100 μM Testverbindung

Basierend auf EGYT-3886, einem Bicycloheptanderivat mit einer Dimethylaminoethanolseitenkette, welches ein schwacher und unselektiver GABA-Transportinhibitor ist, entwickelten Dhar et al. eine Reihe neuer GAT-Inhibitoren. Daraus ging einer der bislang potentesten und selektivsten mGAT4 Inhibitoren, (S)-SNAP-5114 ((S)-**31**) hervor. Ein entscheidendes Strukturmerkmal für mGAT4-Selektivität erscheint ein C2-Spacer mit einer terminalen Etherfunktion zu sein, der die Aminofunktion der Nipecotinsäure mit einem methoxysubstituiertem Tritylrest verbindet. Weitere Studien in unserem Arbeitskreis führten zu einem neuen potenten und subtypenselektiven mGAT4-Inhibitor, DDPM-1457 ((S)-**32**). Das in (S)-SNAP-5114 ((S)-**31**) vorhandene Sauerstoffatom wurde dabei zusammen mit der benachbarten Methyleinheit durch eine Ethylenfunktion ersetzt.

1.7 Konjugierte Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Im Jahre 1887 beschrieb Arthur Michael die basenkatalysierte Addition von CH-aziden Verbindungen wie β -Keto- und Malonsäureestern an Zimtsäureethylester in protischen Lösungsmitteln. Die als Michael-Addition bezeichnete Reaktion umfasst heute neben der klassischen Addition stabilisierter Enolate^[79-82], die Addition von Enaminen^[83] und Silylenolethern^[83] an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen und verwandte Akzeptorsysteme wie α,β -ungesättigte Nitrile und Nitroverbindungen. Als konjugierte Addition bezeichnet man ganz allgemein Reaktionen bei denen ein Nucleophil an ein ungesättigtes System, das in Vinylogie zu der elektronenziehenden Gruppe steht (Michael-Akzeptoren), addiert wird. Dabei können nicht nur CH-azide Verbindungen sondern jegliche Art von Nucleophilen zum Einsatz kommen.^[84] Als ambidente Elektrophile können Michael-Akzeptoren wie **33** sowohl durch Addition am Carbonylkohlenstoff (1,2-Addition) unter Bildung eines Alkoholations **34** als auch durch konjugierte Addition in β -Stellung zur Carbonylgruppe (1,4-Addition) unter Bildung eines Enolations **35** angegriffen werden (Schema 4). Das Alkoholation **34** kann in Abhängigkeit von der Nachbargruppe X⁻ entweder durch Protonierung in den Alkohol **36** oder durch Abspaltung von X in das Keton **37** übergehen. Aus dem Enolatanion **35** kann durch Protonierung das Michael-Additionsprodukt **38** entstehen.

Die Regioselektivität der Addition ist dabei abhängig von der Reaktivität des Michael-Akzeptors und des Nukleophils sowie von den verwendeten Reaktionsbedingungen.^[82, 85]



Schema 4: 1,2-Addition versus 1,4-Addition

Unter thermodynamischer Kontrolle, das heißt in der Regel bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten, wird bevorzugt das thermodynamisch stabilere 1,4-Additionsprodukt gebildet. Hierbei dient der Energiegewinn durch den Ersatz der Doppelbindung gegen eine neue C-C-

Einfachbindung als Triebkraft der 1,4-Addition. Im Gegensatz dazu begünstigen kurze Reaktionszeiten und tiefe Temperaturen die Bildung des kinetischen Produktes, hier des 1,2-Additionsproduktes.

Wenn reaktive Carbonylspezies wie Aldehyde oder Säurechloride als Akzeptoren zum Einsatz kommen steigt der Anteil der 1,2-Addition erheblich. Bei Verwendung von harten Nucleophilen (HSAB-Prinzip), wie Organolithium- oder Grignard Reagenzien, verlaufen die Additionen ladungskontrolliert und es erfolgt die Addition am Kohlenstoffatom mit der größten positiven Partialladung. Weiche Nukleophile wie Organocuprate oder stabilisierte Carbanionen hingegen liefern bevorzugt das konjugierte Additionsprodukt. Ein weiterer Faktor für den regioselektiven Verlauf der Additionen sind sterische Einflüsse. Hierbei können sterisch anspruchsvolle Reste R_1 und R_2 am β -Kohlenstoffatom die konjugierte Addition erschweren und zum vermehrten auftreten der 1,2-Addition führen. Besitzt hingegen das Nukleophil einen hohen sterischen Anspruch oder befinden sich große Substituenten X am Carbonylkohlenstoff so wird die 1,4-Addition begünstigt.

Organolithium-^[86, 87] und Organomagnesium-Verbindungen^[88-90] finden als Reagenzien vielseitige Anwendung in der organischen Chemie zur Knüpfung neuer C-C Verbindungen. Im Jahre 1941 entdeckten Kharasch und Tawney^[91], dass in Gegenwart katalytischer Mengen von Kupfer(I)-Salzen die Addition von Grignard-Reagenzien an Michaelakzeptoren als 1,4-Addition erfolgt. Da Kupfer weniger elektropositiv als Magnesium ist, werden C-Cu-Bindungen weniger polarisiert als C-Mg-Bindungen. Organocuprate sind daher weichere Nukleophile als Grignard- bzw. Organolithium-reagenzien und reagieren bevorzugt orbitalkontrolliert am β -Kohlenstoffatom, welches laut Molekülorbitaltheorie den größten Koeffizienten für das „lowest unoccupied molecular orbital“ (LUMO) aufweist.^[85]

Seit dieser Entdeckung wurde intensiv an der Verwendung von Kupfersalzen bei konjugierten Additionen von Metallorganen an Michael-Akzeptoren geforscht. Gilman berichtete 1952 von der Darstellung eines löslichen Cuprates aus zwei Äquivalenten Methyllithium und einem Äquivalent Kupfer(I)-iodid in Ether.^[92] Besondere Bedeutung erlangte die Chemie der Organocuprate allerdings erst nach 1966, als H. House die von Gilman hergestellten Cuprate eindeutig als „lithium diorganocuprate“ identifiziert hat.^[93] Er zeigte, dass konjugierte Additionen mit Gilman-Cupraten oftmals in höheren Ausbeuten und mit größerer Reproduzierbarkeit abliefen als Kupfer-katalysierte Additionen von Grignard-Verbindungen.

Das Reaktivitätsprofil der konjugierten Addition kann durch viele verschiedene Parameter kontrolliert werden. Hierzu zählen die Art des verwendeten Kupfersalzes CuX (X= Halogenid, Nitril, Thiocyanat etc.) sowie das Verhältnis zwischen dem Kupfersalz CuX und dem Metallorganyl R-M (wobei entweder stöchiometrische oder katalytische Mengen CuX verwendet werden können). Des Weiteren können die Gegenionen welche sich durch die Darstellung aus RMgX oder RLi ergeben, die Verwendung von Additiven und natürlich die Wahl des Lösungsmittels (meist ein Ether) die Reaktivität beeinflussen.^[94]

Zu Beginn der Cupratforschung kam den Lithiumcupraten eine größere Bedeutung als den Magnesiumcupraten zu, was vor allem der höheren Reaktivität der Lithiumderivate zuzuschreiben sein dürfte. Allerdings haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten die Grignard-Reagenzien immer stärker durchgesetzt. Hierzu haben zum einen die Einfachheit ihrer Darstellung aus den entsprechenden Halogenverbindungen sowie die breite Verfügbarkeit als käufliche Reagenzien beigetragen.

Mittlerweile sind eine Vielzahl von Methoden für die 1,4-Addition von Organocupraten an Michaelakzeptoren bekannt, die sich nach der Struktur der Organokupferverbindung unterscheiden lassen.

1.7.1 Organokupferverbindungen

1.7.1.1 Monoorganokupferverbindungen

Monoorganokupferverbindungen der allgemeinen Formel RCu (**41**) werden in der Regel durch Zugabe eines Äquivalents Metallorganyl (RLi oder RMgX) zu einer Lösung oder Suspension der Cu(I) -Spezies in einem ätherischem Lösungsmittel bei tiefen Temperaturen hergestellt und besitzen häufig eine polymere Struktur. Ihre Reaktivität ist meist gering,^[95] Umsetzungen damit lassen sich jedoch durch Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ maßgeblich verbessern. („Yamamoto Methode“)(Schema 5).^[96]

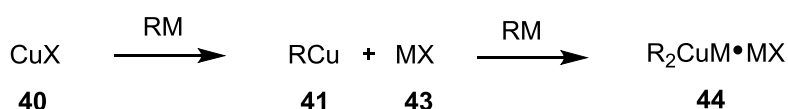


Schema 5: Allgemeine Darstellung von Monoorganokupferverbindungen

In dieser Form addieren sie erfolgreich an eine Vielzahl von Substraten verschiedener Substanzklassen, auch oftmals mit gesteigerter Diastereoselektivität bei gehinderten Substraten.^[84] Keine Reaktion erfolgt bei Verwendung dieser Methode jedoch mit wenig reaktiven Verbindungen wie α,β -ungesättigten Carbonsäureestern mit ringförmiger (endocyclischer) Doppelbindung.^[97]

1.7.1.2 Lower order Organocuprate

Die breiteste Anwendung finden Cuprate mit der allgemeinen stöchiometrischen Zusammensetzung R_2CuM ($M = Li, MgX$). Ihre Bildung erfolgt sehr einfach durch Zugabe von zwei Äquivalenten einer Organolithium- oder Organomagnesium-Verbindung zu einem Kupfer(I)-Salz **40** in ätherischen Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfid bei niedriger Temperatur (Schema 6).

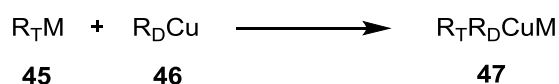


Schema 6: Allgemeine Darstellung von Homocupraten

Die bekannteste Form sind die Homocuprate R_2CuLi , die zu Ehren ihres Entdeckers häufig als Gilman Cuprate bezeichnet werden.^[98] Die *lower order* Organocuprate **44** besitzen eine erhöhte Nukleophilie, größere Stabilität und bessere Löslichkeiten als Monoorganokupfer-Verbindungen **41** und gehören zu den am vielfältigsten einsetzbaren Cupraten, da sie mit vielen Akzeptoren gute Ausbeuten liefern.^[99, 100] Homocuprate haben jedoch den Nachteil dass sie nur einen Liganden übertragen können und damit eines der beiden für Herstellung verwendeten Metallorganyle ungenutzt bleibt.

1.7.1.3 Gemischte Organocuprate

Um die Menge an kostbarem, teilweise aufwändig herzustellendem Metallorganyl zu reduzieren, hat Corey 1972 die gemischten Organocuprate **47** eingeführt (Schema 7).^[101] Man verwendet dabei eine Organokupferspezies **46** mit einem nicht übertragbaren-Liganden als „Dummy“ und addiert ein Äquivalent des zu übertragenden Rests als Organolithium-Reagenz (**45**)

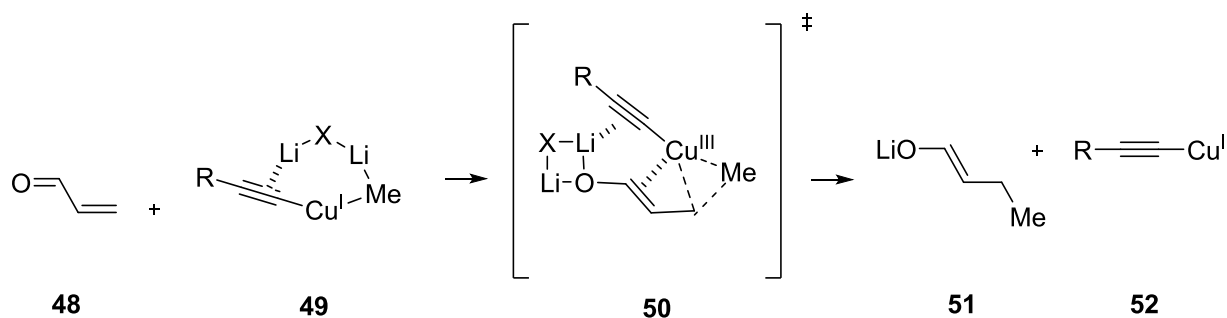


R_T = übertragbarer Ligand

R_D = nicht übertragbarer Ligand ("Dummy")

Schema 7: Allgemeine Darstellung von gemischten Organocupraten

Zu den verwendeten „Dummy“-Liganden zählen Alkine, Cyanide, Thiole, Dialkylamine und Phosphine^[102]. Die Auswahl der Liganden erfolgte ursprünglich basierend auf ihrer Fähigkeit besonders gut an Kupfer zu binden, bis die Erkenntnisse über die Bedeutung der Cluster-Struktur für die Reaktivität der Organocuprate den Einfluss des „Dummys“ in gemischten Cupraten neu definiert haben.^[103] Nicht wie zuerst angenommen die besonders gute Fähigkeit Kupfer zu koordinieren ist entscheidend^[101], sondern die Tatsache dass der „Dummy“-Ligand eine Brücke zwischen Kupfer(III) und dem Li-Ion, das an der Carbonylgruppe hängt bildet. Die starke koordinative π -Bindung zwischen einem elektronenreichen Alkin oder Cyanid und dem Lithiumatom führen zur Stabilisierung des Übergangszustandes **50**, der als direkter Vorläufer des Produktes **51** gilt. Der weniger verbrückende Rest wird dann wesentlich selektiver mittels reduktiver Eliminierung auf das Substrat **48** übertragen (Schema 8).^{[104] [105]}



Schema 8: Dummy Effekt bei konjugierten Additionen

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass je nach verwendetem „Dummy“-Liganden, die Aktivierungsenergie für die Übertragung des „übertragbaren Liganden“ variiert. Für die Übertragung einer Methylgruppe zum Beispiel, zeigten Alkynyl- bzw. Cyano-Liganden die größte Stabilisierung des vierfach koordinierten Kupfer-Komplexes sowie die niedrigsten Aktivierungsenergien und somit die größte Tendenz zur Übertragung des dafür vorgesehenen Restes.^[106] Generell besitzen die meisten Dummy-Liganden einen stark orientierenden Effekt. Dies führt dazu, dass der zu übertragende Rest auf der Seite der Doppelbindung addiert wird, wo die koordinative Bindung des „Dummys“ mit dem Enolat besteht.^[104]

1.7.1.4 Cyano-Gilman-Cuprate

Lipshutz berichtete 1981 von einer neuen Art von Cupraten der allgemeinen Formel $R_2Cu(CN)Li_2$ **56**, die durch Addition von zwei Äquivalenten Alkylolithium zum $CuCN$ (**53**) über die Zwischenstufe der wenig reaktiven *lower order* Cyanocuprate (**54**) gebildet werden (Schema 9).^[107]



Schema 9: Allgemeine Darstellung von „higher order“ Cyanocupraten

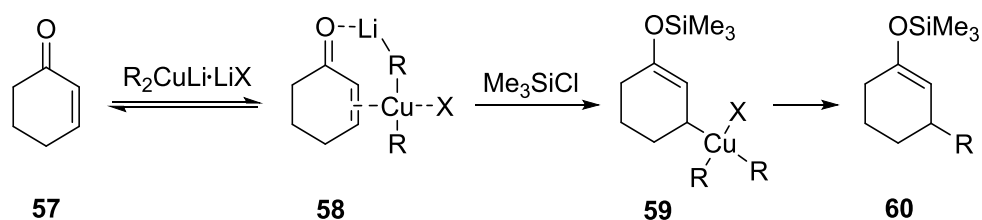
Die sogenannten „higher order“ Cyanocuprate weisen eine teils höhere Reaktivität im Vergleich zu Gilman-Cupraten auf. Sie wurden für ca. 30 Jahre intensiv erforscht, da sie angeblich einen dreifach koordinierten Kupfer(I)-komplex als stabile Spezies beinhalten, der für die gesteigerte Reaktivität verantwortlich sein soll.^[94] Allerdings wurde die postulierte Struktur **55** eindeutig mit Hilfe von NMR-,^[108, 109] IR-^[110] und Röntgenkristallstrukturanalysen^[111-113] widerlegt. Zudem konnte gezeigt werden, dass Gilman-Cuprate die mit CuI erzeugt wurden, ähnliche Reaktivitäten bei konjugierten Additionen besitzen.^[114] Chemisch betrachtet handelt es sich nach heutigem Kenntnisstand bei der reaktiven Spezies um Gilman-Cuprate im Gemisch mit $LiCN$ (**53**), die man heute als Cyano-Gilman-Cuprate bezeichnet.^[112, 115]

Für α,β -ungesättigte Ester ist bekannt, dass bei Einsatz von Cyano-Gilman-Cupraten mit steigender Substitution des Esters die Nebenreaktionen zunehmen.^[116] Insbesondere α,β - und β,β -disubstituierte Ester liefern daher schlechte Ausbeuten, wofür vor allem aufeinanderfolgende 1,2 /1,4- und 1,2 /1,2-Additionen, die als Nebenreaktionen ablaufen, verantwortlich sind.^[94]

Welche Methode für Michael-Additionen verwendet werden kann, hängt entscheidend von der Reaktivität des Michael-Akzeptors ab. Die Reaktivität nimmt in folgender Reihenfolge ab: Aldehyd > Keton > Ester > Amid. Sie korreliert mit der Fähigkeit ein zum Akzeptor benachbartes Carbanion zu stabilisieren. Für Substrate mit relativ geringer Reaktivität als Michaelakzeptor wie α,β -ungesättigte Ester muss das gewählte Reagenz nicht nur die erforderliche Reaktivität sondern auch Selektivität zu Gunsten einer 1,4-Addition gewährleisten.

1.7.1.5 Additive

Wenn die verwendeten Cuprate bei niedriger Temperatur eine zu geringe Reaktivität besitzen oder bei höherer Temperatur instabil sind, kann durch Zugabe von Lewis-Säuren wie z.B. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder TMSCl evtl. die Reaktivität erhöht werden.^[117] Die Verwendung von Lewis-Säuren hat aber nicht nur den Effekt die Michael-Addition zu beschleunigen, sondern kann auch die Stereochemie der Reaktion beeinflussen.^[118] Die reaktivitätssteigernde Wirkung von TMSCl ist sowohl für Kupfer-katalysierte Additionen von Grignard-Verbindungen^[118, 119] als auch für Lithium-Organocuprate belegt.^[120, 121] Über den genauen Mechanismus wird dabei allerdings seit drei Jahrzehnten diskutiert.^{[118, 121, 122] [123, 124]}. Hierbei ist zu beachten, dass nur in THF und nicht in Ether konjugierte Additionsreaktionen beschleunigt und die Selektivität zu Gunsten der 1,4-Addition beeinflusst werden.^[119, 124, 125]



Schema 10: Mechanistische Beschreibung des TMSCl Effekts bei konjugierten Additionen

Neuere Studien schlagen die Silylierung eines Organokupfer-Keton-Komplexes **58** vor, der bei der oxidativen Addition eines „Cuprats“ an ein Keton **57** entsteht. Der daraus gebildete Silylenolether **59** liefert nach darauffolgender reduktiver Eliminierung das 1,4-Additionsprodukt **60**^[126]. Die Bildung des Silylenolethers **59** ist irreversibel und verschiebt das Gleichgewicht zwischen Cyclohexenon (**57**) und Cuprat-Additions-Intermediat **58** auf die rechte Seite und bedingt dadurch eine dramatische Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit (Schema 10).^[119, 124, 125] Dabei besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Silylierungsstärke des Reagenzes und dem Ausmaß der Reaktivitätssteigerung.^[127]

2 Zielsetzung

2.1 Synthese in 4-Position substituierter Nipecotinsäurederivate

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Synthese in 4-Position substituierter Nipecotinsäurederivate, die auf Ihre biologische Wirksamkeit als Inhibitoren der GABA Wiederaufnahme untersucht werden sollten. Die verfolgte Synthesestrategie sollte dem Anspruch genügen, Verbindungen mit unterschiedlicher Spacerlänge, Sättigungsgrad der Seitenkette und wechselnder Biaryl-Einheit mit Nipecotinsäure als pharmakologisch wirksamen Grundkörper zugänglich zu machen.

Basierend auf den ermittelten Affinitäten und Selektivitäten für die Targets mGAT1-mGAT4 sollte ein Beitrag dazu geleistet werden, die Struktur und Pharmakologie der Transporter besser zu verstehen und die Basis für die im Arbeitskreis stattfindenden Untersuchungen zum „struktur-basierten Design“ zu verbreitern.

In Molecular-Modeling Studien des Arbeitskreises von Dr. Wein, wurde ermittelt, dass Verbindungen mit der lipophilen Seitenkette in 4-Position der Nipecotinsäure als potentielle Inhibitoren der GABA Wiederaufnahme fungieren könnten. Analog zu den bekannten mGAT1 Inhibitoren SKF-89976-A (*rac*-**17**)^[67] und der Substanz **61** sollten die Verbindungen beispielsweise eine Biarylalkenyl-Kette **62** in 4-Position der Nipecotinsäure enthalten. Zudem sollten Verbindungen mit Dreifachbindung als linearem Strukturelement **63** dargestellt werden, deren sterische und stereoelektronische Einflüsse auf die Bindungsaffinität ebenso untersucht werden sollten (Abb. 11).

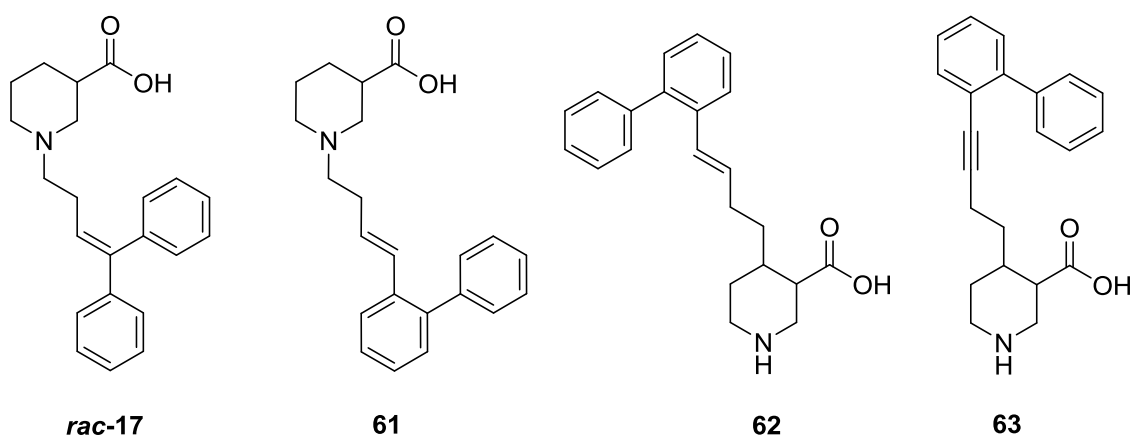
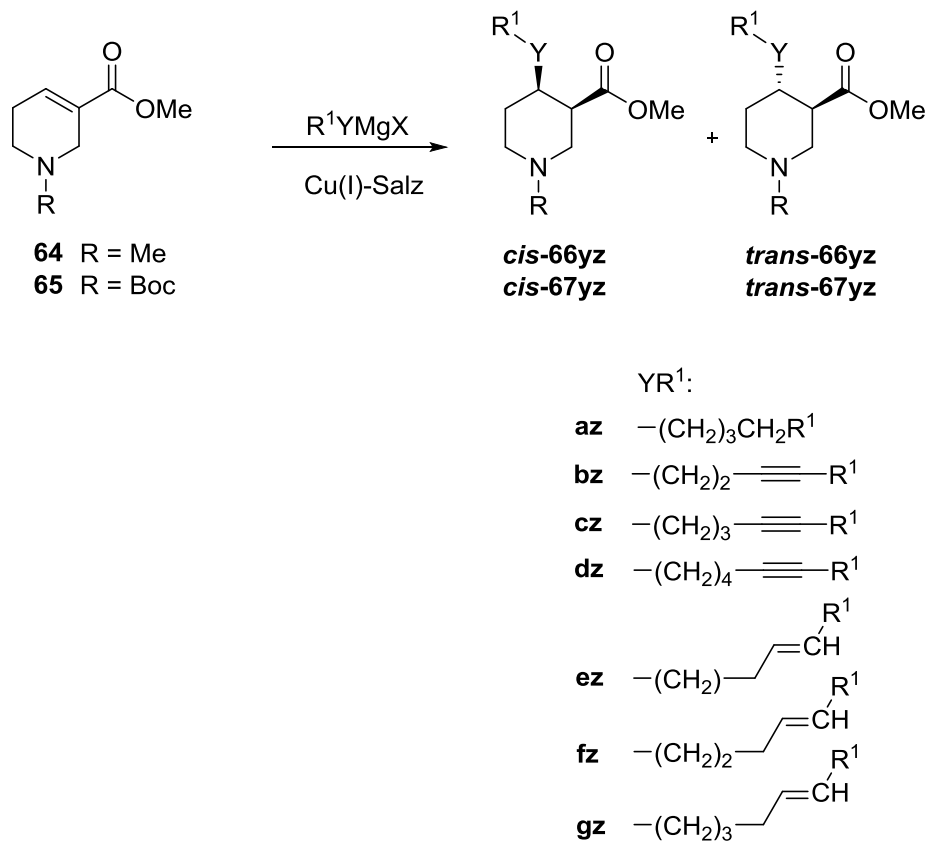


Abb. 11: Muster-Strukturen und allgemeine Struktur der Zielverbindungen

Um die gewünschten Zielverbindungen herzustellen, sollte als grundlegender Schritt die konjugierte Addition von Metallorganen an geeignete α,β -ungesättigte Nipicotinsäureester dienen (Schema 11).



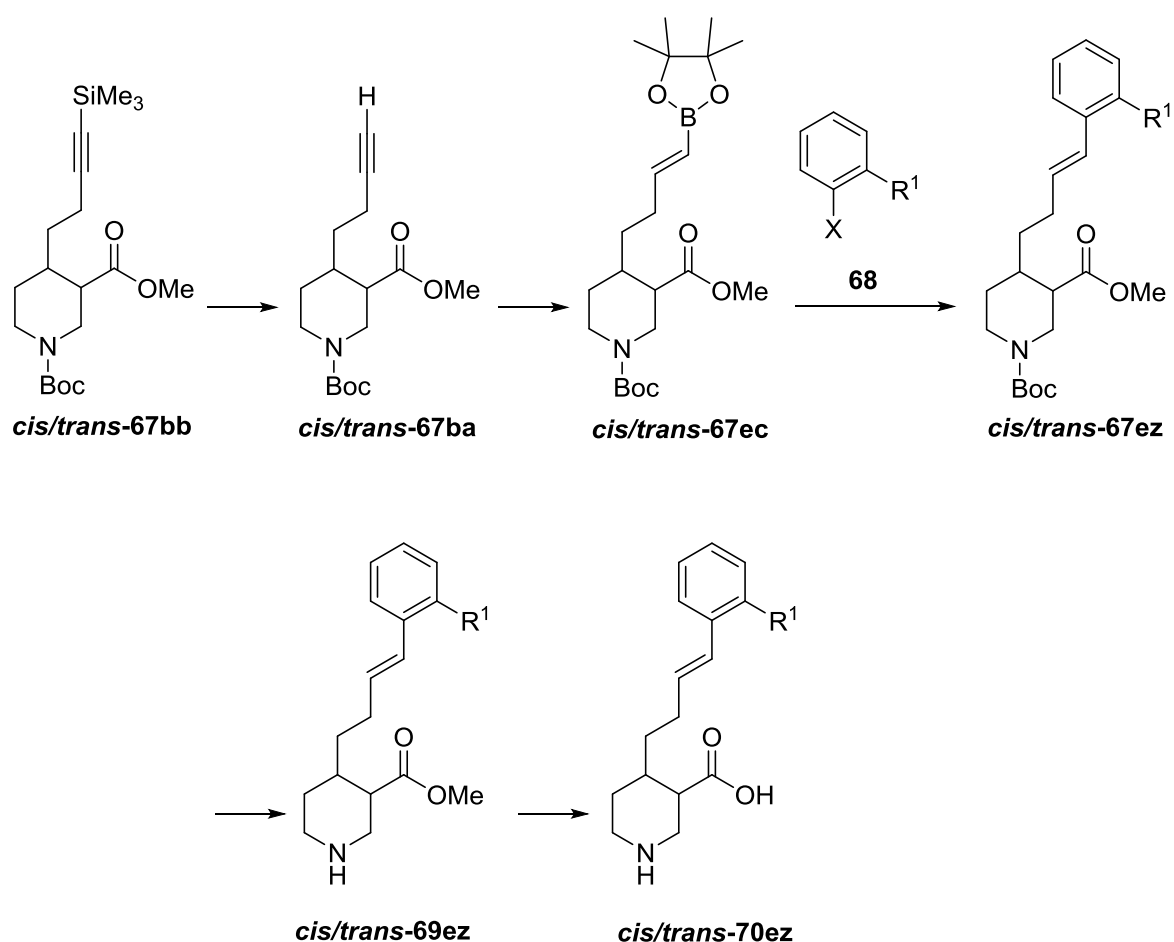
Schema 11: Michael-Addition von Organomagnesiumcupraten an α,β -ungesättigte heterocyclische Ester

Als zentrale Synthesebausteine zum Aufbau 3,4-disubstituierter Nipicotinsäurederivate sollten insbesondere die *N*-Me bzw. *N*-Boc-geschützten Guvacinderivate **64** und **65** auf ihre Eignung untersucht werden. Durch konjugierte Addition von, aus Organolithium- oder Grignard-Reagenzien hergestellten, Organokupferverbindungen sollten sich selektiv Reste in 4-Position des Heterocyclen einführen lassen. Die Additionsprodukte entstehen immer als racemische Mischung zweier Diastereomere und werden folglich mit *cis* und *trans* bezeichnet. Y steht dabei für den eingeführten Spacer, der an seinem terminalen Ende mit dem Rest R¹ substituiert ist. Jeder der beiden Bausteine der lipophilen Seitenketten wird folglich durch einen Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge definiert.

Der Gesamtplan für die Synthese sieht wie folgt aus:

Im ersten Schritt der Synthese sollte eine Alkylkette mit verschiedenen Funktionalitäten in die 4-Position der Guvacinderivate **64** bzw. **65** eingeführt werden. Die bei der 1,4-Addition zu erwartenden

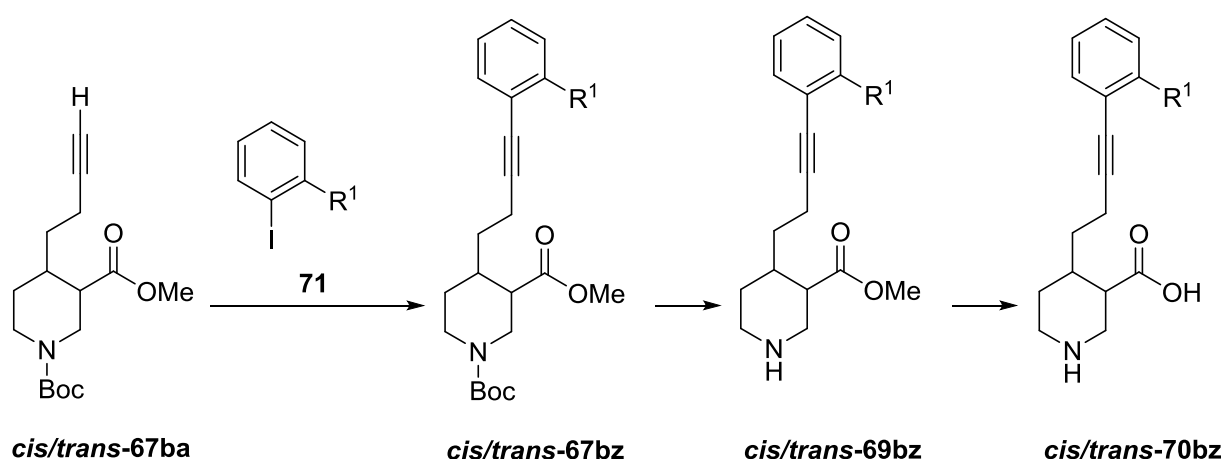
Gemische aus Diastereomeren sollten voneinander getrennt werden, um die reinen Diastereomere dann als Bausteine, **cis-66/67yz** und **trans-66/67yz**, für die nächsten Syntheseschritte einzusetzen. Besonders vorteilhaft erschien die Addition eines Restes mit einer TMS-geschützten Dreifachbindung unter Bildung von **cis/trans-67bb**. Durch Desilylierung kann die terminale Alkinfunktion freigelegt werden (**cis/trans-67ba**). Anschließende Hydroborierung mit Pinacolboran sollte die (*E*)-Vinylboronsäureester **cis/trans-67ec** liefern. In darauf folgenden Palladium-katalysierten Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit **68** sollten sich die gewünschten Biaryl-Derivate **cis/trans-67ez** aufbauen lassen.



Schema 12: Lineare Synthese von 4-substituierten Nipecotinsäurederivaten mit Alkenylspacer und Biaryleinheit

Nach Abspaltung der Aminoschutzgruppe und Esterverseifung von **cis/trans-69ez** sollten die in 4-Position substituierten Aminosäuren **cis/trans-70ez** mit Biaryleinheit zu erhalten sein. (Schema 12). Außerdem sollten die *N*-Me-substituierten Suzuki-Miyaura Produkte durch direkte Hydrolyse in die *N*-Me-Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position überführt werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand, wie bereits erwähnt, in der Darstellung von Verbindungen mit Dreifachbindung in der Seitenkette. Um zu diesen attraktiven in 4-Position substituierten Nipecotinsäurederivaten zu kommen, sollten die entschützten terminalen Alkine **cis/trans-67ba** für Sonogashira-Kupplungen mit Aryliodiden **71** verwendet werden. Die gebildeten Kupplungsprodukte **cis/trans-67bz** weisen mit der Dreifachbindung ein lineares Strukturelement auf, dessen sterische und stereoelektronische Einflüsse auf die Bindungsaffinität untersucht werden sollten. Wiederum sollten durch Abspaltung der Aminoschutzgruppe und darauffolgender Hydrolyse von **cis/trans-69bz** die in 4-Position substituierten Aminosäuren mit einer Biaryleinheit **cis/trans-70bz** dargestellt werden (Schema 13). Außerdem sollten die aus den *N*-Methyl-substituierten Vorstufen erhaltenen Sonogashira-Kupplungsprodukte durch direkte Hydrolyse in die entsprechenden *N*-Methyl-Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit überführt werden.



Schema 13: Lineare Synthese von 4-substituierten Nipecotinsäurederivaten mit Alkynylspacer und Biaryleinheit

3 Theoretischer Teil

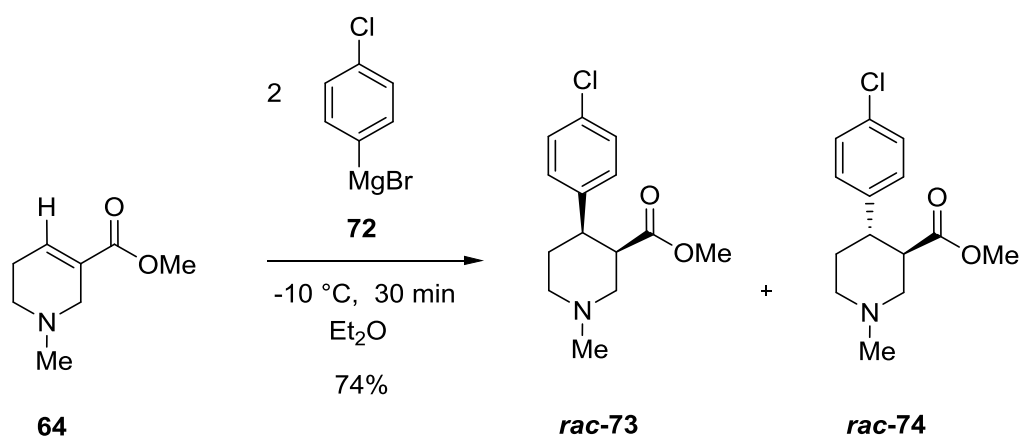
3.1 Michael-Additionen von organometallischen Reagenzien an α,β -ungesättigte Guvacinderivate

Wie bereits in der Einleitung beschrieben stellt die konjugierte Addition von Organocupraten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen eine fundamentale Methode zur Knüpfung neuer C-C Bindungen in der organischen Chemie dar.

Insbesondere Systeme mit geringer intrinsischer Reaktivität, wie es bei α,β -ungesättigten Estern der Fall ist, erfordern potente Methoden, die es erlauben, den gewünschten Rest selektiv einzuführen. Die Verwendung von Kupfer-Salzen ist in diesem Zusammenhang zumeist essenziell, da wie in der Einleitung erwähnt, die gebildeten Cuprate nicht nur eine abgemilderte Reaktivität im Vergleich zu den reinen organometallischen Reagenzien besitzen, sondern auch für die nötige Regioselektivität der Additionsreaktion sorgen. So ist bei konjugierten Additionen von Organocupraten die 1,4-Additionsreaktion der bevorzugte Reaktionsweg.

Für α,β -ungesättigte Ester mit der Doppelbindung im Ringsystem, die in der Folge als cyclische α,β -ungesättigte Ester bezeichnet werden, sind bisher allerdings nur wenige Methoden zur konjugierten Addition von Grignard-Reagenzien unter Kupferkatalyse bekannt.

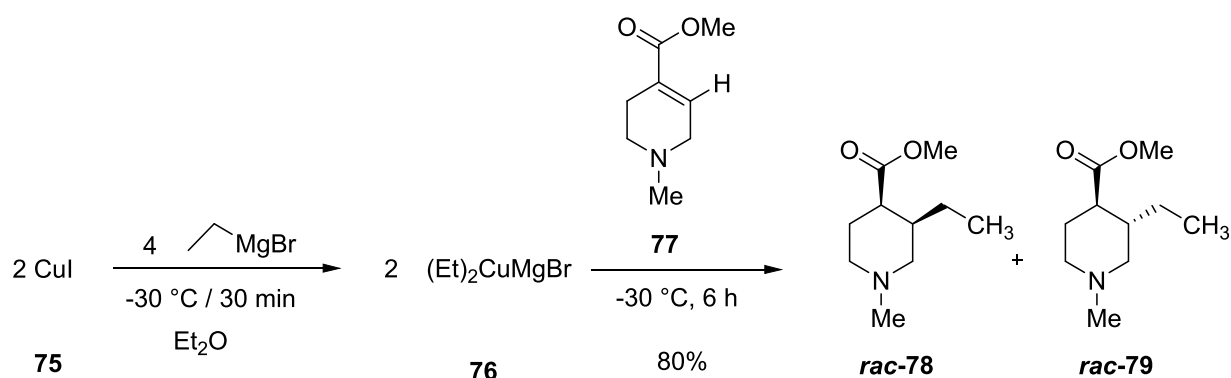
Kozikowski beschrieb die Addition eines Phenylmagnesiumreagenzes an den heterocyclischen α,β -ungesättigten Ester Arecolin (**64**)^[60] (Schema 14).



Schema 14: Additionsverfahren nach Kozikowski et al.

Bei der Michael-Addition entstanden die Produkte **rac-73** und **rac-74** als Diastereomeregemisch. Erstaunlicherweise wurden keine Kupfersalze zur selektiven konjugierten Addition benötigt. Die Reaktion lief zügig und mit moderaten Ausbeuten ab.

Für Iso-Arecolin (**77**), einen mit dem Arecolin strukturverwandten Ester, mit einer Methylesterfunktion in 4-Position des Heterocyclus, beschrieben Bosch et al. ^[128] die Michael-Addition des Di-(ethyl)magnesiumcuprats **76**, welches aus Ethylmagnesiumbromid und Kupfer(I)-iodid (**75**) hergestellt worden war.

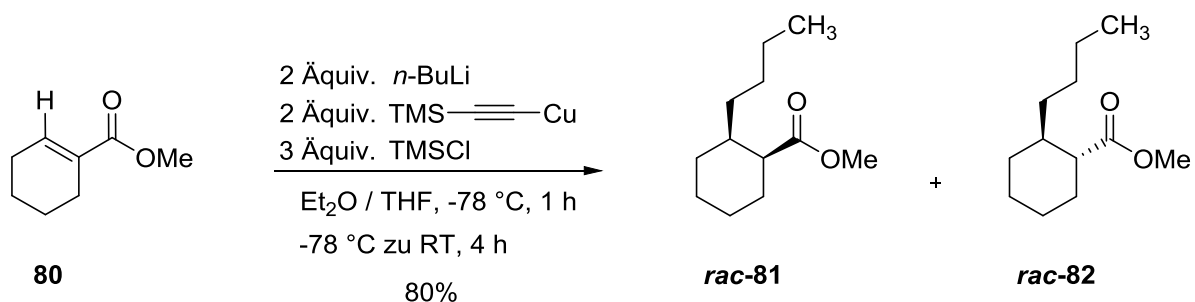


Schema 15: Additionsverfahren nach Bosch et al.

Die Reaktion lieferte selektiv eine Mischung der gewünschten Michael-Additionsprodukte **rac-78** und **rac-79** mit 80% Gesamtausbeute (Schema 15).

Versuche, die mit Ethylmagnesiumbromid unter Verwendung katalytischer Mengen Kupfer(I)-chlorid durchgeführt wurden, lieferten hauptsächlich Mehrfachadditionsprodukte. Dabei folgte auf die zunächst ablaufende 1,2-Additions-Eliminierungsreaktion eine Michael-Addition unter Bildung des entsprechenden Ketons.^[128]

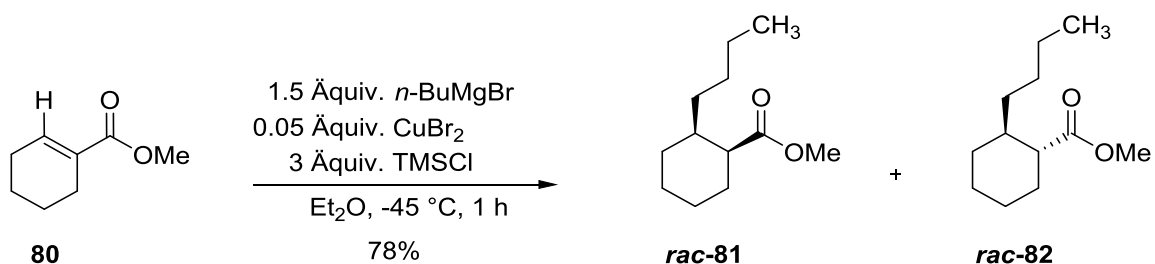
Eine weitere Methode wurde in den späten achtziger Jahren von Kuwajima et al.^[129] beschrieben. Das Verfahren basiert auf den von Corey entwickelten, gemischten-Cupraten^[101] mit Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid als „Dummy-Ligand“.



Schema 16: Additionsverfahren nach Kuwajima et al.

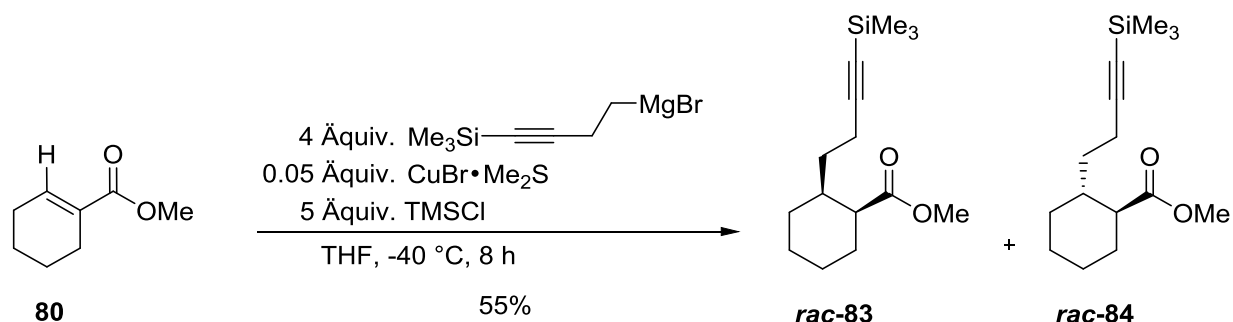
Allerdings zeigten nur die aus lithiumorganischen Reagenzien hergestellten gemischten Cuprate die nötige Reaktivität, um in Gegenwart von Trimethylchlorsilan mit **80** gute Ausbeuten an den diastereomeren konjugierten Additionsprodukten *rac*-**81** und *rac*-**82** zu liefern (Schema 16). Mit Grignard-Reagenzien konnten jedoch trotz des massiven Überschusses an daraus erzeugtem gemischten Cuprat nur 8% an *rac*-**81** und *rac*-**82** erhalten werden.

Der Arbeitsgruppe um Sakata et al. gelang es, einen *n*-Butylrest an **80** zu addieren.^[130] Die Methode beruht auf dem katalytischen Einfluss von Kupfer(II)-bromid und lieferte unter Verwendung von Grignard-Reagenzien erheblich bessere Ausbeuten an *rac*-**81** und *rac*-**82** als die Methode von Kuwajima et al. (Schema 17).



Schema 17: Additionsverfahren nach Sakata et al.

Im Jahre 2011 veröffentlichten Shi et al. als erste Arbeitsgruppe die Einführung des 4-Trimethylsilyl-but-3-in-1-ylrests in **80**.

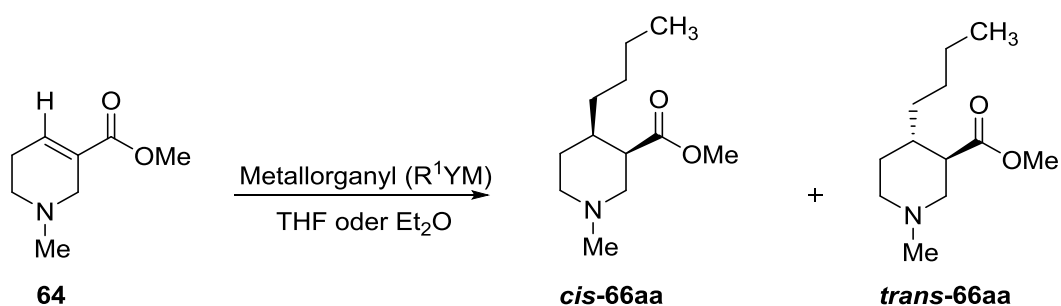


Schema 18: Additionsverfahren nach Shi et al.

Sie verwendeten einen vierfachen Überschuss an Grignard-Reagenz und katalytische Mengen an Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid in Gegenwart von Trimethylchlorsilan. Die Ausbeute an *rac*-**83** und *rac*-**84** lag jedoch bei nur 55% (Schema 18).

Es existieren eine Vielzahl an Methoden für die konjugierte Addition von Metallorganen, wobei es stark von der Reaktivität der Substrate abhängt, welche Methode geeignet ist. Bei der Auswahl eines Verfahrens orientierte ich mich daher an Methoden, die sich mit cyclischen α,β -ungesättigten Estern befassen und dort als geeignet erwiesen haben.

Als Substrat wurde von mir der heterocyclische Ester Arecolin (**64**) eingesetzt. Zunächst wurde für die Reaktionen Butylmagnesiumchlorid als Modellnucleophil gewählt, um Aufschluss über Ausbeute, Regioselektivität und Diastereoselektivität der Umsetzung zu bekommen (Schema 19).



Schema 19: Addition von Butylmagnesiumorganen an Arecolin (**64**)

Tab. 6: Addition von Metallorganylanen an Arecolin (**64**)

Nr.	Metallorganyl (R ¹ YM)	RMgX (Äquiv.)	TMSCl (Äquiv.)	LM	Temp. (°C)	Dauer (h)	Produkt 66YR ¹	cis/trans ^[a]	Ausbeute ^[b] (%)
1	<i>n</i> -BuMgCl ^[c]	2	-	Et ₂ O	-10	1.5	aa	-	0
2	<i>n</i> -BuMgCl/CuBr ₂ ^[d]	1.5	3	Et ₂ O	-45	1	aa	17/83	52
3	(<i>n</i> -Bu) ₂ CuMgCl ^[e]	4	-	Et ₂ O	-30	6	aa	43/57	92

[a] Diastereomerenverhältnisse basieren auf isolierten Ausbeuten [b] Kombinierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie [c] In Anlehnung an ein Verfahren von Kozikowski et al.^[60] [d] In Anlehnung an ein Verfahren von Sakata et al.^[130] CuBr₂ 5 Mol-% [e] In Anlehnung an ein Verfahren von Bosch et al.^[128] [f] Nur zurückgewonnenes Startmaterial [g] Isolierte Produkte entsprechen nicht dem 1,4-Additionsprodukt. Das Massenspektrum zeigt als Hauptpeak die Masse des Produkts das aus der doppelten Addition des Nucleophils resultiert.

In ersten Versuchen wurde untersucht, ob die unkatalysierte Addition von Butylmagnesiumchlorid in Diethylether gemäß der Vorschrift von Kozikowski et al.^[60] (Schema 14) zu den 1,4-Additionsprodukten **cis-66aa** und **trans-66aa** führt. Der Butylrest ist im Gegensatz zum Phenylrest, der in der ursprünglichen Methode Verwendung fand, allerdings sterisch weniger anspruchsvoll. Die Additionsreaktion verlief vermutlich deswegen sehr unselektiv. Neben zurückgebliebenem Startmaterial **64** konnten nur Mehrfach-Additionsprodukte erhalten werden. (Tab. 6, Eintrag 1)

Eine aus ökonomischen Gesichtspunkten interessante Methode ist die von Sakata et al. publizierte konjugierte-Addition von Butylmagnesiumchlorid, die durch Kupfer(II)-Bromid katalysiert wird und in Gegenwart von Trimethylchlorsilan abläuft.^[130]

Die Anwendung der Methode mit **64** als Substrat lieferte das gewünschte Additionsprodukt als Mischung von Diastereomeren **cis-66aa** und **trans-66aa** in 52% Ausbeute. (Tab. 6, Eintrag 2)

Versuche, die Ausbeute durch Verlängerung der Reaktionszeiten zu steigern, verliefen jedoch erfolglos.

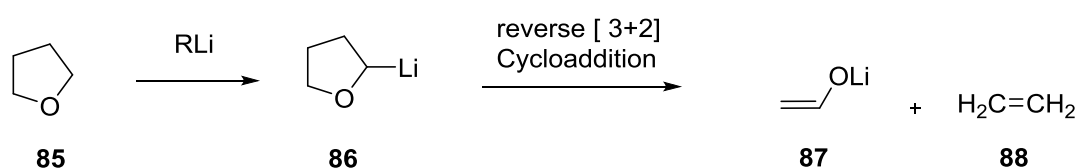
Die höchste Ausbeute an 1,4-Additionsprodukt konnte bei diesen Modellversuchen mit Butylmagnesiumchlorid nach einem Verfahren von Bosch et al.^[128] (Schema 15) erzielt werden. Durch Verwendung eines hundertprozentigen Überschusses an Di-(*n*-butyl)magnesiumcuprat in Ether konnte Arecolin **64** mit einer Ausbeute von 92% zu den gewünschten 1,4-Additionsprodukten **cis-66aa** und **trans-66aa** umgesetzt werden. (Tab. 6, Eintrag 3)

Wie in der Zielsetzung dargestellt, sollten mit Hilfe der Michael-Addition funktionalisierbare Seitenketten, wie z.B. Alkine in die 4-Position des Guvacinderivats **64** eingeführt werden.

Als Metallorganyl können dabei prinzipiell sowohl lithiumorganische Verbindungen als auch Grignard-Reagenzien Verwendung finden.

Es ist bekannt, dass das Lithiumatom einen wichtigen Einfluss in der Addition von Cupraten an Carbonylverbindungen hat. Allerdings lassen sich lithiumorganische Reagenzien nicht ganz so leicht herstellen wie Grignard-Reagenzien. Als Reaktion kommt insbesondere der Lithium-Halogen-Austausch in Frage. Hierzu werden entweder Bromide oder Iodide mit einer anderen lithiumorganischen Verbindung umgesetzt wobei es zur Bildung der gewünschten Organolithiumspezies sowie weiteren Nebenprodukten abhängig von der eingesetzten Lithiumverbindung kommt.^[131] Da es sich bei dieser Reaktion um eine reversible Reaktion handelt, werden bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Alkylolithium-Reagenzien häufig nicht zufriedenstellende Ausbeuten der gewünschten Lithiumspezies erhalten.^[132] Durch Verwendung von primären Alkylidioden mit *tert*-Butyllithium lassen sich die Reaktionen jedoch irreversibel gestalten und die gewünschten Lithiumspezies können in guten Ausbeuten gebildet werden.^[133]

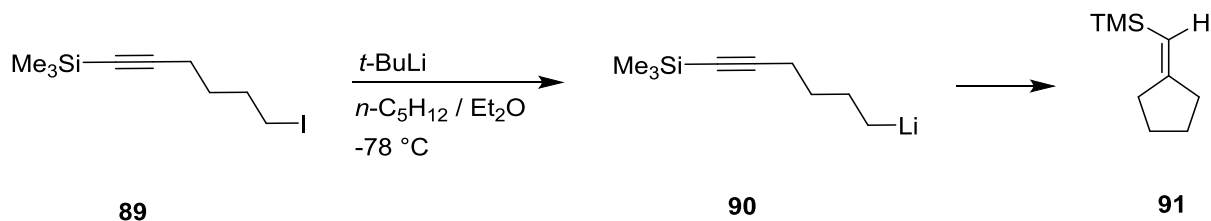
Eine weitere Einschränkung ist, dass das eingesetzte Halogenid keine funktionelle Gruppe tragen sollte, die vom Lithium angegriffen werden könnte. Zudem kann die Bildung des Reagenzes nicht in THF durchgeführt werden, da dieses von Lithiumverbindungen bei zu hohen Temperaturen zersetzt wird (Schema 20).^[134]



Schema 20: Zersetzung von THF durch Lithiumorganische Reagenzien

Ein weiterer entscheidender Nachteil ergibt sich bei der Verwendung von für das Synthesekonzept relevanten, acetylenischen Alkylolithiumverbindungen. Phenyl- bzw. Trimethylsilyl-geschützte Alkine mit einer Kettenlänge von 4-6 Kohlenstoffatomen, die das Lithium-Atom an endständiger Position (ω) tragen, cyclisieren in einer nicht-radikalischen Weise unter Bildung exocyclischer Alkene (Schema 21). 6-Trimethylsilylhex-5-in-1-yllithium (**90**), das aus dem entsprechenden Alkylidodid **89** gebildet werden kann, cyclisiert bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von zwei Stunden nahezu quantitativ zu **91**. 5-

Trimethylsilylpent-4-in-1-yl-lithium cyclisiert ebenfalls entsprechend zum Trimethyl-(cyclobutylidenmethyl)silan.^[135, 136]

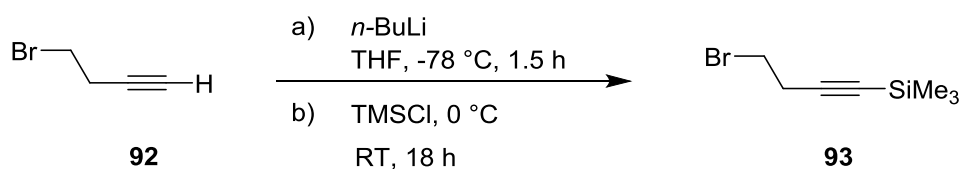


Schema 21: Zyklisierung von 6-Trimethylsilyl-hex-5-in-1-yl-lithium

Im Gegensatz dazu lassen sich Grignard-Reagenzien leicht aus den entsprechenden Halogeniden herstellen und neigen nicht zu Cyclisierungen. Deshalb wurden in folgenden Reaktionen die Organocuprate unter Verwendung der entsprechenden Grignard-Reagenzien hergestellt.

Aufgrund der Acidität des Alkinprotons ($\text{pK}_a \sim 25$) konnten natürlich nur Halogenide mit geschützter Alkinfunktion zur Darstellung der Grignard-Reagenzien hergenommen werden. Als geeignet erschien die Verwendung der Trimethylsilyl-Schutzgruppe, da sie eine gewisse Basenstabilität besitzt und somit bei der Darstellung des Grignard-Reagenzes nicht abgespalten werden sollte.

Zur Darstellung von 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylbromid wurde in Anlehnung an ein Verfahren von Gleiter und Fischer^[137] das 4-Brom-but-1-in mit $n\text{-BuLi}$ bei -78°C für 1.5 h deprotoniert und die intermediär gebildete Lithiumspezies bei 0°C mit Trimethylchlorsilan abgefangen. Das 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylbromid wurde durch Vakuumdestillation gereinigt und mit einer Ausbeute von 80-88% erhalten (Schema 22).



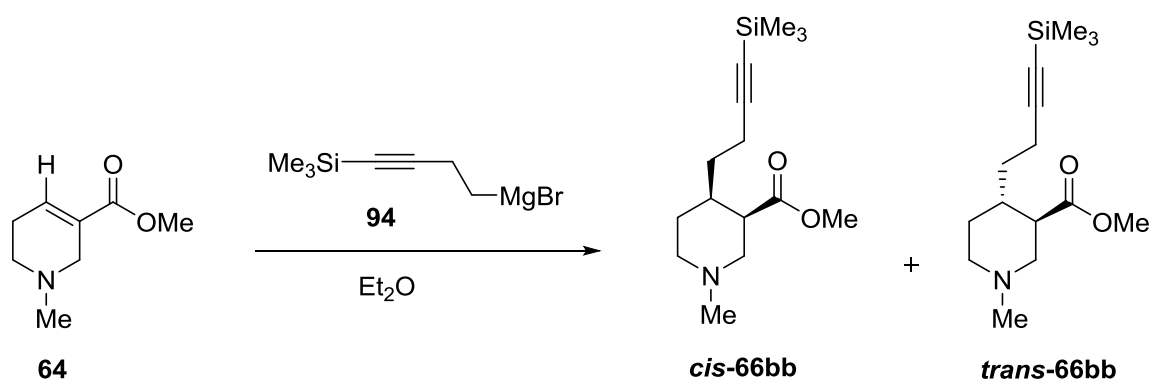
Schema 22: Darstellung von 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylbromid

Für die Darstellung von 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid sind bereits einige Literaturverfahren bekannt^[137-139], die sich allerdings erheblich unterscheiden. Es ist bekannt, dass es bei der Darstellung des Grignard-Reagenzes häufig zur Bildung von Nebenprodukten, insbesondere

dem Wurz-Produkt, kommt.^[140] Daher musste zuerst die Bildung des entsprechenden Grignard-Reagenzes optimiert werden. In Anlehnung an ein Verfahren von Prakash et al.^[139] konnte schließlich das 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid mit 80% Ausbeute generiert werden. Dazu wurde 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylbromid in THF gelöst und innerhalb von 30 min zu einer Suspension von zwei Äquivalenten Magnesiumspänen in THF getropft. Zum Starten der Grignard-Bildung wurde 1,2-Dibromethan zugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung mit THF verdünnt und für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt.

Der Gehalt des frisch hergestellten Grignard-Reagenz wurde stets unmittelbar vor der Verwendung nach einer Vorschrift von Jones et al.^[141] durch Titration gegen Salicylaldehyd-Phenylhydrazon bestimmt.

Die Methoden, die sich in Modellreaktionen zur konjugierten Addition von Butylmagnesiumchlorid an Arecolin (**64**) bewährt hatten (Tab. 6, Eintrag 2 und 3), wurden als Nächstes auf Ihre Anwendbarkeit auf funktionalisierte Grignard-Reagenzien untersucht. (Schema 23)



Schema 23: Addition von 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid an Arecolin (**64**)

Tab. 7: Addition von Metallorganylen an Arecolin (**64**)

Nr.	Metallorganyl (R ¹ YM)	RMgX (Äquiv.)	TMSCl (Äquiv.)	Temp. (°C)	Dauer (h)	Produkt 66YR ¹	cis/trans	Ausbeute (%)
1	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂ MgBr CuBr ₂ ^[a]	1.5	3	-45	1	-	-	0 ^[b]
2	[Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂] ₂ CuMgBr ^[c]	4	-	-30	6	-	-	0 ^[d]

[a] In Anlehnung an ein Verfahren von Sakata et al.^[130] CuBr₂ 5 Mo-I% [b] Nur zurückgewonnenes Startmaterial [c] In Anlehnung an ein Verfahren von Bosch et al.^[128] [d] Isolierte Produkte entsprechen nicht dem 1,4-Additionsprodukt. Das Massenspektrum zeigt als Hauptpeak die Masse des Produkts das aus der doppelten aus der doppelten Addition des Nucleophils resultiert.

Bei Verwendung von 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid als Grignard-Reagenz wurde unter Kupfer(II)-bromid Katalyse jedoch kein Additionsprodukt erhalten, sondern lediglich nicht umgesetztes Startmaterial **64** zurückgewonnen. (Tab. 7, Eintrag 1)

Bei der Addition des Gilman-Cuprats, welches analog zu Tabelle 6, Eintrag 3, aus zwei Äquivalenten 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid und einem Äquivalent Kupfer(I)-iodid in Ether gebildet wurde, erfolgte eine mehrfache Addition des 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-yl-restes (Tab. 7, Eintrag 2). Die Reaktivität scheint unter den gewählten Bedingungen zu hoch zu sein, um selektiv die gewünschten 1,4-Additionsprodukte **cis-66bb** und **trans-66bb** zu generieren. Die ¹H NMR-Spektren erlaubten keine eindeutige Identifizierung der entstandenen Produkte. Es war allerdings erkennbar, dass das Integral der Methylesterfunktion in Bezug auf die *N*-Methylgruppe deutlich zu gering und zudem das Integral für die Trimethylsilylgruppe in Bezug auf die *N*-Methylgruppe zu hoch war. Das Massenspektrum lieferte zusätzlich Hinweise für die Bildung von Mehrfachadditionsprodukten. Die zu den 1,2- und 1,4-Additionsprodukten gehörigen Massen stellten die Hauptpeaks im Massenspektrum dar.

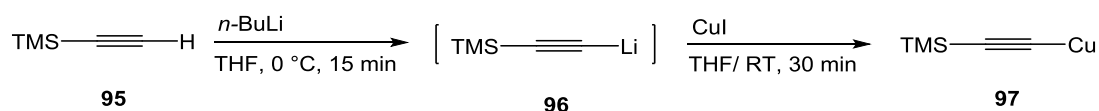
Somit hatte sich gezeigt, dass die für die konjugierte Addition von Butylmagnesiumchlorid an Arecolin ermittelten Ergebnisse nicht problemlos auf funktionalisierte Grignard-Reagenzien übertragbar sind.

3.1.1 Verwendung gemischter Organocuprate

Für acyclische Derivate wie Acrolein^[142] und Acrylsäuremethylester^[143] sind in der Literatur bereits Verfahren zur Einführung des 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylrestes in THF bekannt. Die Autoren beschrieben die Verwendung einer „Trialkylcuprat-Spezies“ gebildet aus drei Äquivalenten Grignard-Reagenz und einem Äquivalent Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid in Gegenwart verschiedener Silylierungs-Reagenzien und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA).

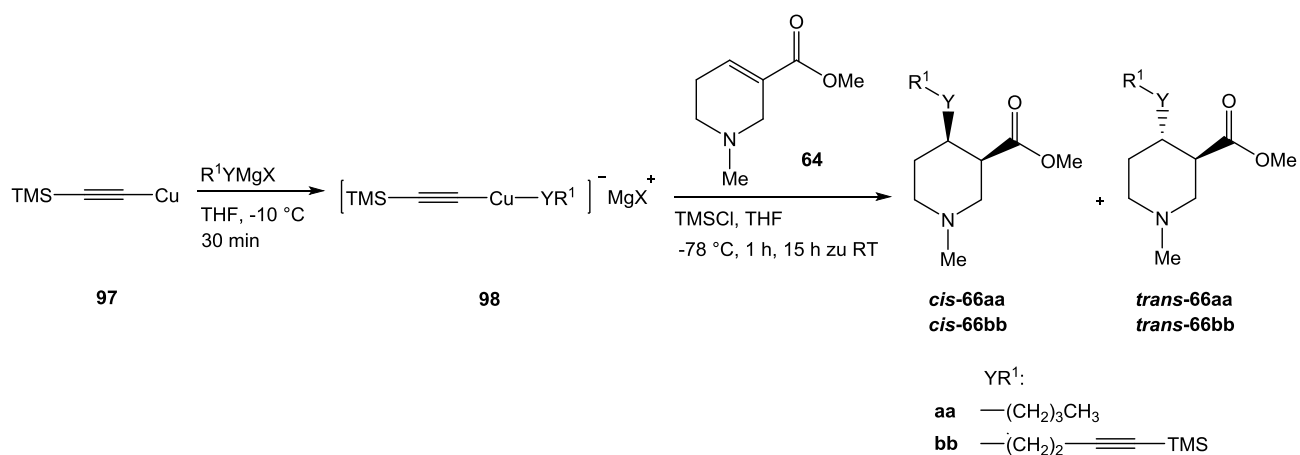
Aufgrund übereinstimmender Berichte^[129, 143], dass gemischte Organocuprate mit Trimethylsilylacetylenid als „Dummy-Ligand“ und einem Überschuss an Trimethylchlorsilan zur konjugierten Addition an α,β -ungesättigte Ester führen können, wurde daraufhin versucht, das Grignard-Reagenz unter Verwendung des „Dummy-Liganden“ zu addieren. Dabei besteht die Möglichkeit stöchiometrische oder katalytische Mengen an Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid zu verwenden.

Das Kupfer(I)-acetylenid wurde dazu wie in Schema 24 beschrieben dargestellt und sofort weiter verwendet. Durch Deprotonierung von Trimethylsilylacetylen (**95**) mit *n*-BuLi in THF wurde die Lithiumspezies **96** erhalten, die durch Transmetallierung mit Kupfer(I)-iodid zum Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid **97** umgesetzt wurde.



Schema 24: Darstellung von Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**108**)

Im nächsten Schritt wurde das gemischte Cuprat **98** generiert. Dazu wurde das Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**) bei -10°C mit dem entsprechenden Grignard-Reagenz versetzt und die Mischung nach 30 Minuten auf die gewünschte Starttemperatur der Additionsreaktion gekühlt. Die Additionsreaktion wurde durch Zugabe des Esters **64** und von TMSCl bei -78°C gestartet. Da bekannt war, dass bei -78°C mit cyclischen Estern keine zufriedenstellende Umsetzung erfolgt, wurde die Reaktionsmischung nach einer Stunde bei -78°C innerhalb von 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die einzelnen Schritte sind in Schema 25 dargestellt.



Schema 25: Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid katalysierte Addition an Arecolin (**64**)

Bei der verwendeten Menge an Grignard Reagenz orientierte ich mich an den Verfahren für acyclische Derivate.^[142, 143] Die Verwendung von 1.6 Äquivalenten Butylmagnesiumchlorid und 0.53 Äquivalenten Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid lieferte, nach Zugabe von einem Äquivalent des Esters **64** und 2.3 Äquivalenten TMSCl, unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen die gewünschten Additionsprodukte *cis*-**66aa** und *trans*-**66aa** mit einer Ausbeute von 62%. (Tab. 8, Eintrag 1)

Verwendete man hingegen stöchiometrische Mengen an Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**) und zwei Äquivalente Butylmagnesiumchlorid, so konnten trotz des größeren Überschusses an Grignard-Reagenz lediglich 41% der Additionsprodukte *cis*-**66aa** und *trans*-**66aa** erhalten werden. (Tab. 8, Eintrag 2)

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass stöchiometrische Mengen an Kupfer(I)-Ionen einen negativen Einfluss im Hinblick auf die Ausbeute der konjugierten Addition haben.

Daraufhin wurde das Verfahren mit substöchiometrischen Mengen an **97** auf die Addition von 4-trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid an Arecolin **64** angewandt.

Zuerst wurde aus 0.53 Äquivalenten Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid **97** und 1.6 Äquivalenten 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid ein gemischtes Organocuprat **98** hergestellt, zu dem im Anschluss bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein Äquivalent Arecolin (**64**) und 2.3 Äquivalente TMSCl zugegeben wurden.

Das Startmaterial **64** konnte durch die konjugierte Addition komplett umgesetzt werden und lieferte die 1,4-Additionsprodukte *cis*-**66bb** und *trans*-**66bb** in einer isolierten Gesamtausbeute von 95%. (Tab. 8, Eintrag 3)

Verzichtete man jedoch auf die Zugabe von Trimethylsilylchlorid als selektivitäts- und reaktivitätssteigerndes Additiv, so lief die 1,4-Addition unter den beschriebenen Bedingungen nicht ab und es wurde lediglich das eingesetzte Startmaterial zurück erhalten (Tab. 8, Eintrag 4).

Nachdem sich die verwendete Additions-Methode für die Herstellung von **cis-66bb** und **trans-66bb** als äußerst geeignet erwies, sollte der Einfluss der Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenidmenge genauer analysiert werden. Dazu wurde der Anteil an Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**) auf 0.8 Äquivalente erhöht, oder anders ausgedrückt, das Verhältnis zwischen 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid und dem Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**) von 3/1 auf 2/1 gesenkt, ohne den Überschuss des Grignard-Reagenzes in Bezug auf den Ester **64** zu verändern. Wie zuvor bei Additionen des *n*-Butylrests beobachtet werden konnte (Tab. 8, Eintrag 2) werden in Gegenwart höherer Kupferkonzentrationen (80%) deutlich geringe Mengen an 1,4-Additionsprodukten **cis-66bb** und **trans-66bb** (59%) erhalten (Tab. 8, Eintrag 5).

Um zu untersuchen inwieweit eine Verringerung der Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenidmenge toleriert wird, wurde die Addition exemplarisch mit lediglich 10% des „Kupfer-Dummy-Reagenz“ durchgeführt. Hierbei konnten mit 1.3 Äquivalenten 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid allerdings nur noch 52% der konjugierten-Additionsprodukte **cis-66bb** und **trans-66bb** erhalten werden (Tab. 8, Eintrag 6).

Die erhaltenen Ergebnisse stützten die Annahme, dass die Additionsreaktion in Form eines Katalysezyklus abläuft, für den lediglich substöchiometrische Mengen an Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid erforderlich sind. Aus dem Grignard-Reagenz und dem „Kupfer(I)-Dummy-Reagenz“ bildet sich eine gewisse Menge an gemischtem Cuprat **98**, das wie in Schema 8 beschrieben, koordinativ ans Substrat **64** bindet und dann selektiv den Alkyl- oder Alkynylrest auf das Substrat übertragen kann. Das nach der Übertragung wieder vorliegende Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid **97** reagiert erneut mit dem vorhandenen Überschuss an Grignard-Reagenz und regeneriert **98**. Die Addition kann dann wieder von vorne ablaufen.

Tab. 8: Ergebnisse der Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid katalysierten Addition an Arecolin (**64**)

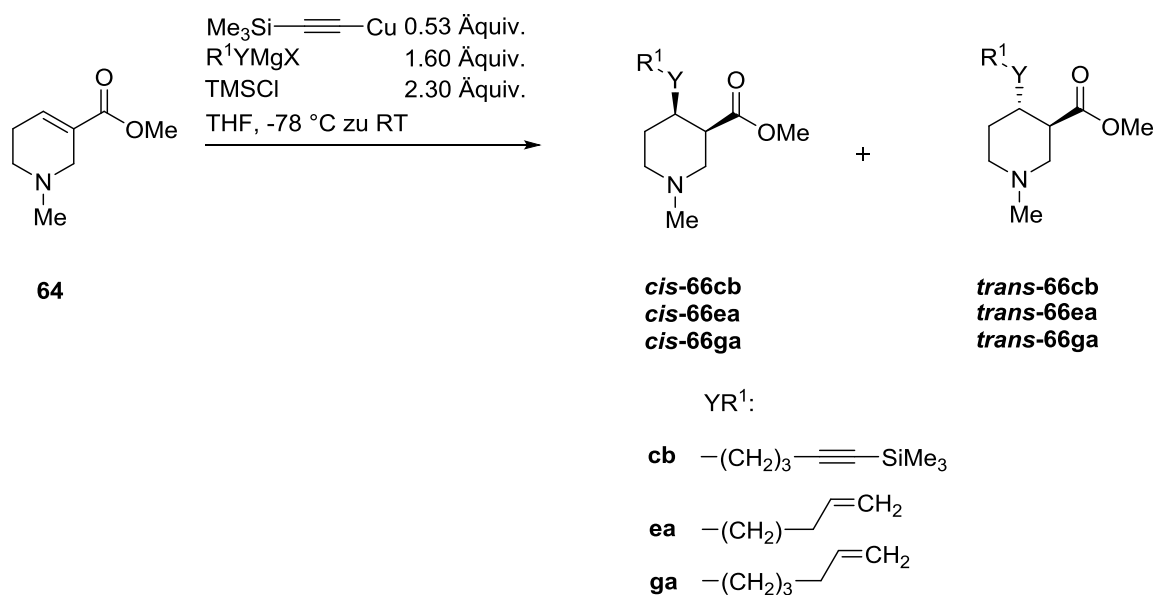
Eintrag	RMgX (Äquiv.)	Me ₃ Si—C≡C—Cu (Äquiv.)	TMSCl (Äquiv.)	Temp (°C)	Dauer (h)	Produkt 66YR ¹	cis/ trans ^[a]	Ausbeute ^[b] (%)
1	nBuMgCl (1.6)	0.53	2.3	-78 zu RT	1 15	66aa	36/64	62
2	nBuMgCl (2.1)	1.05	2.3	-78 zu RT	1 15	66aa	36/64	41
3	Me ₃ Si—C≡C—(CH ₂) ₂ MgBr (1.6)	0.53	2.3	-78 zu RT	1 15	66bb	51/49	95
4	Me ₃ Si—C≡C—(CH ₂) ₂ MgBr (1.6)	0.53	-	-78 zu RT	1 15	66bb	-	0 ^[c]
5	Me ₃ Si—C≡C—(CH ₂) ₂ MgBr (1.6)	0.8	2.3	-78 zu RT	1 15	66bb	47/53-	59
6	Me ₃ Si—C≡C—(CH ₂) ₂ MgBr (1.3)	0.1	2.3	-78 zu RT	1 15	66bb	50/50	52

[a] Diastereomeren Verhältnisse basieren auf isolierten Ausbeuten [b] Kombinierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie [c] Nur zurückgewonnenes Startmaterial

Die Diastereoselektivität der konjugierten Addition wird später in Kapitel 3.14 diskutiert.

3.1.2 Anwendungsbereich der Additionsmethode mit gemischten Organocupraten

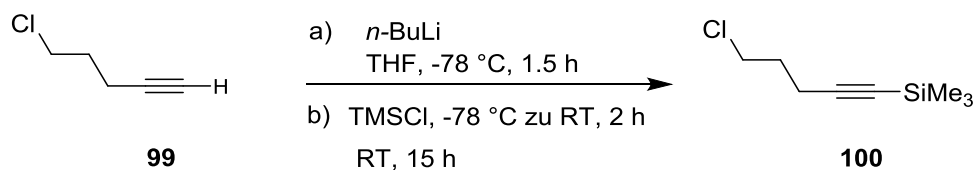
Die Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid-katalysierte 1,4-Addition hatte mit dem funktionalisierten 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid die besten Ergebnisse mit Arecolin **64** unter den in Tabelle 8, Eintrag 3 angegebenen Bedingungen gezeigt. In der Folge sollte die Übertragbarkeit der Methode auf andere funktionalisierte Grignard-Reagenzien untersucht werden. (Schema 26)



Schema 26: Addition gemischter Organomagnesiumcuprate an Arecolin

Zunächst sollte der um ein C-Atom längere 5-(Trimethylsilyl)pent-4-in-1-ylrest an Arecolin (**64**) addiert werden.

Dazu wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Hodgson et. al.^[144] aus 5-Chlor-pent-1-in (**99**) das TMS-geschützte 5-(Trimethylsilyl)pent-4-in-1-ylchlorid (**100**) hergestellt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte über Vakuumdestillation und liefert eine Gesamtausbeute von 80% (Schema 27).



Schema 27: Darstellung von 5-(Trimethylsilyl)pent-4-in-1-ylchlorid (**100**)

Für die Darstellung von 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-ylmagnesiumchlorid orientierte ich mich an einem Verfahren, das für die Darstellung von 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumchlorid in der Literatur beschrieben ist.^[145] Die beschriebene Herstellungsdauer von 4.5 Stunden zur Darstellung des Grignardreagenzes ist allerdings sehr lang. Es gelang durch Erhöhung der Magnesiumäquivalente die Reaktionsdauer auf 2.5 h zu verkürzen und trotzdem das Grignard-Reagenz mit 88% Ausbeute zu erzeugen.

Die darauffolgende Addition von 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-ylmagnesiumchlorid an Arecolin (**64**) lieferte die 1,4-Additionsprodukt *cis*-**66cb** und *trans*-**66cb** in 93% Gesamtausbeute (Tab. 9, Eintrag 1).

Als Nächstes wurde untersucht, ob sich auch Grignard-Reagenzien mit endständiger Alkenfunktion nach dieser Methode einführen lassen. Hierzu wurde zunächst in Anlehnung an ein Verfahren von Ponaras et al.^[146] aus drei Äquivalenten Magnesiumspänen und einem Äquivalent 6-Bromhex-1-en in THF binnen 3.5 Stunden das Grignard Reagenz erzeugt, wobei die Ausbeute quantitativ war. Die Addition an Arecolin (**64**) lieferte die 1,4-Additionsprodukte *cis*-**66ga** und *trans*-**66ga** in 83% Gesamtausbeute (Tab. 9, Eintrag 2).

Erstaunlicherweise verlief die Addition von But-3-enylmagnesiumbromid, die als nächstes versucht wurde, an Arecolin **64** unter Bildung von *cis*-**66ea** und *trans*-**66ea** nur mit 51% Ausbeute (Tab. 9, Eintrag 3). Das Ergebnis ähnelt dem der Addition von Butylmagnesiumchlorid unter gleichen Bedingungen. Anscheinend besitzen die kettenkürzeren Grignard-Reagenzien in der Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid katalysierten Methode ein geringeres Übertragungspotential auf Arecolin **64**.

Interessanterweise erwies sich die Additions-Methode als ungeeignet um Grignard-Reagenzien, die sich von Vinyl- bzw. Phenylmagnesiumhalogeniden ableiten, einzuführen. Additions-Versuche mit Phenyl- und Vinylmagnesiumhalogenid verliefen nicht unter Bildung der 1,4-Additionsprodukte (Tab. 9, Eintrag 4 und 5). Das Startmaterial konnte unverbraucht zurückgewonnen werden. Eine mögliche Erklärung könnte die geringere Reaktivität der beiden Nucleophile sein, die auf die größere Stabilität der Carbanion zurückzuführen ist.^[147]

Tab. 9: Addition gemischter Organomagnesiumcuprate an Arecolin

Eintrag	RMgX ^c	Produkt 66YR ¹	cis/trans ^a	Ausbeute ^b (%)
1	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₃ MgCl	66cb	54/46	93
2	H ₂ C=CH(CH ₂) ₄ MgBr	66ga	42/58	83
3	H ₂ C=CH(CH ₂) ₂ MgBr	66ea	26/74	51
4	PhMgBr	66hd	-	0 ^[d]
5	H ₂ C=CHMgCl	66ia	-	0 ^[d]

[a] Diastereomeren Verhältnisse basieren auf isolierten Ausbeuten [b] Kombinierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie [c] **Method A:** 1.6 Äquiv. von RMgX in THF werden bei -10 °C zu 0.53 Äquiv. Me₃Si-C≡C-Cu in THF addiert. Die Mischung wird für 30 min gerührt und auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe des Esters und TMSCl wird die Reaktionsmischung zunächst 1 h bei dieser Temperatur weitergerührt und dann über 15 h auf RT erwärmt. [d] Nur zurückgewonnenes Startmaterial

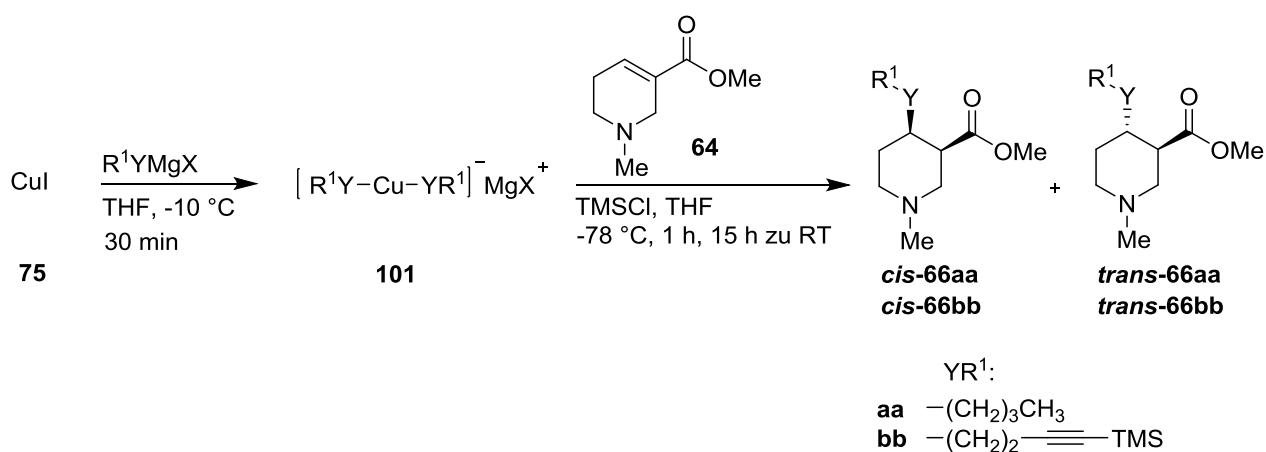
Die entwickelte Additions-Methode ermöglicht es somit, reine Alkylreste, Alkylreste mit terminaler Doppelbindung bzw. geschützter Dreifachbindungen unter Verwendung der jeweiligen Grignard-Reagenzien an Arecolin (**64**) zu addieren.

3.1.3 Verwendung von Gilman-Cupraten

Gilman-Cuprate lassen sich einfach herstellen und zählen zu den am häufigsten verwendeten Reagenzien in konjugierten Additionen. Von Whitesides et al. wurde beschrieben, dass die Reaktivität der gemischten-Cuprate geringer ist als die der Gilman-Cuprate.^[148] So hoffte ich, dass die vermeintlich höhere Reaktivität der Gilman-Cuprate zu einer Steigerung der Ausbeute bei konjugierten Additionen an α,β -ungesättigte Ester führen könnte.

Es sollte daher überprüft werden, inwieweit sich die Reaktionsbedingungen, die für die konjugierte Addition von gemischten Cupraten mit „Dummy-Ligand“ entwickelt worden waren, auf Gilman-Cuprate übertragen lassen.

Aus 1.6 Äquivalenten Kupfer(I)-iodid (**75**) und dem für die Reaktion gewählten Grignard-Reagenz wurde zuerst, unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor bei den gemischten Cupraten (Schema 26), die Gilman-Cuprate **101** hergestellt. Zu 1.6 Äquivalenten Cuprat in THF wurde dann bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Arecolin (**64**) gefolgt von 2.3 Äquivalenten TMSCl zugegeben und die Reaktionsmischung eine Stunde weitergerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 15 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt (Schema 28).



Schema 28: Darstellung und Addition von Gilman-Cupraten an Arecolin

Beim Einsatz von *n*-Butylmagnesiumchlorid als Reaktionskomponente erhielt ich nach Aufarbeitung und Reinigung die 1,4-Additionsprodukte **cis-66aa** und **trans-66aa** mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 91% (Tab. 10, Eintrag 1). Die Reaktion verlief regioselektiv und es war keine Bildung von Mehrfachadditionsprodukten zu beobachten.

In einem Kontrollexperiment wurde untersucht, ob die Additionsreaktion auch in Abwesenheit von TMSCl abläuft. Dabei konnte, wurde TMSCl weggelassen, beobachtet werden, dass das Startmaterial zwar vollständig verbraucht wurde, allerdings nicht die diastereomeren 1,4-Additionsprodukte sondern Mehrfachadditionsprodukte gebildet wurden (Tab. 10, Eintrag 2).

Daraufhin wurde unter den Bedingungen, die sich zuvor als erfolgreich erwiesen hatten (Tab. 10, Eintrag 1), ein aus 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid erzeugtes Gilman-Cuprat in Anwesenheit von TMSCl mit Arecolin (**64**) umgesetzt. Die 1,4-Additionsprodukte **cis-66bb** und **trans-66bb** wurden dabei mit einer guten Gesamtausbeute von 79% erhalten (Tab. 10, Eintrag 3). Die zuvor für die gemischten Cuprate **98** (siehe Schema 26, Kap. 3.12) entwickelten Bedingungen, das heißt Zugabe von TMSCl und Erwärmen der Reaktionsmischung von -78 °C auf Raumtemperatur, hatten sich damit auch als geeignet erwiesen, um mit Gilman-Cupraten gute Ausbeuten an 1,4-Additionsprodukten zu erzielen.

Als Nächstes wurde untersucht, ob durch Veränderung der Reaktionstemperatur ein Anstieg der Ausbeute erzielt werden kann. In Anlehnung an vorherige Versuche wurde daher -30 °C als Reaktionstemperatur ausgewählt, bei der der Ansatz für 15 Stunden gerührt wurde.

Die 1,4-Additionsprodukte **cis-66bb** und **trans-66bb** konnten wiederum selektiv mit einer isolierten Gesamtausbeute von 75% erhalten werden (Tab. 10, Eintrag 4). Das Ergebnis ist somit vergleichbar mit dem, das durch graduelle Erwärmung der Reaktionsmischung erzielt werden konnte (Tab. 10, Eintrag 3). Eine Erhöhung der Ausbeute durch die erhöhte Temperatur zu Beginn der Addition konnte jedoch nicht erreicht werden.

Tab. 10: Ergebnisse der konjugierten Addition von Gilman-Cupraten an (**64**)

Eintrag	Reagenz (RM)	RMgX (Äquiv.)	CuI (Äquiv.)	TMSCl (Äquiv.)	Temp (°C)	Dauer (h)	Produkt 66YR ¹	cis/trans ^[a]	Ausbeute (%) ^[b]
1	(<i>n</i> -Bu) ₂ CuMgCl ^[d]	3.2	1.6	2.3	-78 zu RT	1 15	66aa	44/56	91
2	(<i>n</i> -Bu) ₂ CuMgCl ^[d]	3.2	1.6	-	-78 zu RT	1 15	66aa	-	0 ^[c]
3	[Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂] ₂ CuMgBr ^[d]	3.2	1.6	2.3	-78 zu RT	1 15	66bb	53/47	79
4	[Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂] ₂ CuMgBr ^[d]	3.2	1.6	2.3	-30	15	66bb	63/37	75
5	[Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂] ₂ CuMgBr ^[d]	2.4	1.2	2.3	-78 zu RT	1 15	66bb	46/54	62

[a] Diastereomeren Verhältnisse basieren auf isolierten Ausbeuten [b] Kombinierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie [c] Isolierte Produkte entsprechend nicht dem 1,4-Additionsprodukt. Das Massenspektrum zeigt als Hauptpeak die Masse des Produkts das aus der doppelten Addition des Nucleophils resultiert [d] **Additions-Methode B**: 3.2 Äquiv. von RMgX in THF werden bei -10 °C zu 1.6 Äquiv. von CuI in THF addiert. Die Mischung wird für 30 min gerührt und auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe des Esters und TMSCl wird die Reaktionsmischung zunächst 1 h bei dieser Temperatur weitergerührt und dann über 15 h auf RT erwärmt.

Da die Gilman-Cuprate in Bezug auf die zu verwendende Menge an Grignard-Reagenz ökonomisch ungünstig sind, wurde untersucht ob sich auch mit einem geringeren Überschuss an Cuprat in Bezug auf den Ester **64** gute Ausbeuten erzielen lassen. Die daraufhin mit 1.2 anstatt 1.6 Äquivalenten Gilman-Cuprat durchgeführte Addition des 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-yl-Restes an **64** lieferte jedoch nur eine isolierte Gesamtausbeute an **cis-66bb** und **trans-66bb** von 62% (Tab. 10, Eintrag 5). Im Hinblick auf die mehrstufige Syntheseroute ist die Verringerung der Cupratmenge daher nicht sinnvoll.

Die Ausbeute, die bei Verwendung von aus 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid (**94**) erzeugtem Gilman-Cuprat erzielt wurde, ist geringer als die, die mit gemischten Cuprat erhalten worden war (Vergleich Tab. 8, Eintrag 3 mit Tab. 10, Eintrag 3). Für gesättigte Alkylreste, wie den *n*-Butylrest hingegen, ließen sich mit Gilman-Cupraten bessere Ausbeuten erzielen als mit den gemischten Cupraten (Vergleiche Tab. 10, Eintrag 1 mit Tab. 8, Eintrag 1). Es kann daher keine allgemeine Aussage darüber getroffen werden, welche Cuprat-Spezies, Gilman- oder gemischte Cuprate günstiger ist.

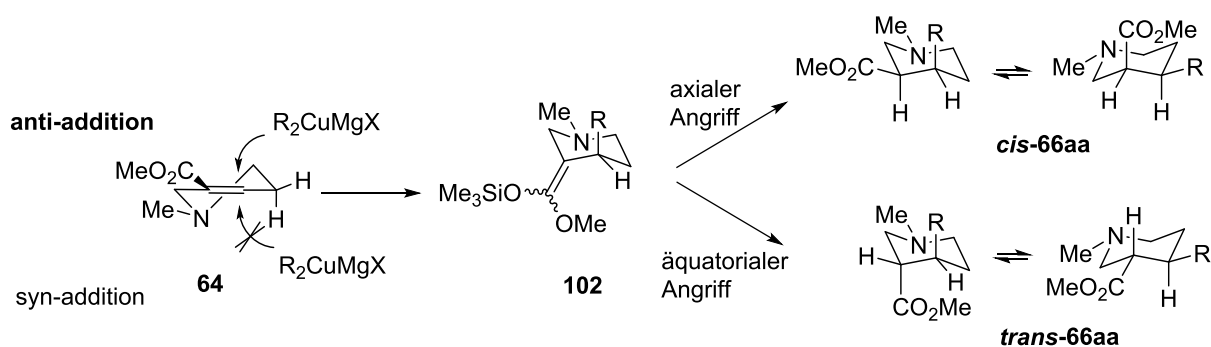
Cuprate besitzen häufig sehr komplexe Strukturen. Die vorliegenden Cluster-Strukturen sind mitunter stark abhängig vom Lösungsmittel. Während Lithiumdialkylcuprate in Ether als Dimere vorliegen, sind sie in THF monomer.^[149] Die Strukturen von Magnesiumcupraten sind allerdings weniger gut erforscht, wobei es Anzeichen dafür gibt, dass sie denen der Lithiumcuprate ähnlich sind.^[150, 151] Die Stabilität für jedes einzelne Organocuprat kann unterschiedlich sein.^[152] Es besteht zudem die Möglichkeit, dass sich während der Reaktion in Gegenwart von Magnesium- oder Lithiumhalogeniden extrem stabile Aggregate bilden, die nicht weiter reagieren. Zum anderen könnten sich auch Aggregate bilden, die aufgrund ihrer geringeren thermischen Stabilität leichter zerfallen.^[153] Die genauen Gegebenheiten lassen sich somit nicht vorhersagen.

Die Tatsache, dass das Gilman-Cuprat **101**, welches mit 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid (**94**) gebildet wurde, geringfügig schlechtere Ausbeuten liefert, könnte demnach mehrere Gründe haben. Zum einen ist davon auszugehen, dass das gebildete Gilman-Cuprat **101**, sterisch anspruchsvoller ist als das vergleichbare gemischte Cuprate, bei dem der nicht übertragbare Rest aus einer kleineren Trimethylsilylacetylen-Einheit besteht. Dadurch könnte der Angriff an das Substrat erschwert sein. Zudem ist von Gilman-Cupraten bekannt, dass Zerfallsreaktionen, wie z.B. β -Hydrid Eliminierungen häufig negativ die Additionsreaktion beeinflussen.^[154]

3.1.4 Diastereoselektivität der Additionsreaktion

Arecolin (**64**), als cyclisches ungesättigtes System, liegt in der Halbsesselkonformation vor. Bei der Michael-Addition kann sich das Magnesiumcuprat von zwei Seiten an die Doppelbindung annähern. Bei der anti-Addition greift das Cuprat antiperiplanar zum axialen Proton der 5-Position an. Das dabei entstehende Enolat-Anion reagiert mit TMSCl zum Silylketenacetal, das aufgrund der geringeren 1,3-Allylspannung ($A^{1,3}$) bevorzugt die Sesselkonformation **102** einnimmt, bei der der eingeführte Rest eine axiale Orientierung besitzt.^[155]

Würde der Angriff synperiplanar zum axialen Proton in der 5-Position erfolgen, müsste als Intermediat ein Silylketeneacetal mit einer ungünstigen Twist-Bootkonformation gebildet werden. Aufgrund des Energieunterschiedes der beiden Übergangszustände, Sesselkonformation versus Twist-Bootkonformation, überwiegt die Anti-Addition.



Schema 29: Mechanistische Erklärung zur Entstehung der diastereomeren Additionsprodukte

Stereoelektronische und sterische Effekte bestimmen den Verlauf der C-Protonierung der exocyclischen Doppelbindung. Der Angriff des Protons sollte bevorzugt von der gegenüberliegenden Seite des axialen Substituenten der 4-Position erfolgen und somit zur Bildung des thermodynamisch weniger stabilen *cis*-Isomers **cis-66aa** führen.^[156, 157]

Der äquatoriale Angriff liefert das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer **trans-66aa**.

Als Alternative zur C-Protonierung ist auch eine O-Protonierung des Silylketenacetals denkbar. Das resultierende Enol kann zum entsprechenden Ester tautomerisieren,^[158] wofür die Stereoselektivität in der Regel gering ist. Dadurch kann dann auch vorwiegend das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer entstehen. Die Produkte werden dabei natürlich stets als racemische Mischungen erhalten.

Im vorliegenden Fall ist aber nicht bekannt welche der genannten Prozesse den stereochemischen Verlauf bestimmen.

Wie aus den Tabellen 8, 9 und 10 ersichtlich ist, variieren die Verhältnisse in denen die *cis*- und *trans*-Additionsprodukte entstanden sind zwischen 4:6 und 6:4. Für den But-3-enylrest (Tab. 9, Eintrag 3) dominierte das thermodynamisch stabilere *trans*-Produkt mit einem Anteil von 74% (*cis*-**66ea** / *trans*-**66ea** = 26:74).

Die Protonierung während der wässrigen Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ist danach offensichtlich ohne nennenswerte Stereoselektion verlaufen. Denkbar ist aber auch, dass das *cis*-Isomer während der Aufarbeitung zum thermodynamisch stabileren *trans*-Isomer epimerisierte.

Die Stereochemie der erhaltenen Diastereomere konnte mittels ^1H NMR-spektroskopischen Untersuchungen aufgeklärt werden. Dies wird im Folgenden anhand von zwei repräsentativen Beispielen, dem *cis*-Isomer **cis-66aa** und dem *trans*-Isomer **trans-66aa**, erläutert.

Die *trans*-Konfiguration von **trans-66aa** lässt sich am besten anhand des Kopplungsmusters von 3- H_{ax} ($\delta = 2.31$ ppm), welches als Triplet ($^3J_{3-\text{H}_{\text{ax}}, 4-\text{H}_{\text{ax}}} \approx ^3J_{3-\text{H}_{\text{ax}}, 2-\text{H}_{\text{ax}}} \approx 11$ Hz) von Dubletts ($^3J_{2-\text{H}_{\text{eq}}, 3-\text{H}_{\text{ax}}} \approx 3.8$ Hz) auftritt, aufklären. Die große vicinale Triplet-Kopplungskonstante von 11 Hz indiziert, dass sowohl 3- H_{ax} als auch 4- H_{ax} ($\delta = 1.49$ ppm) eine axiale Orientierung einnehmen. Demzufolge muss **trans-66aa** *trans*-konfiguriert sein (Abbildung 12).

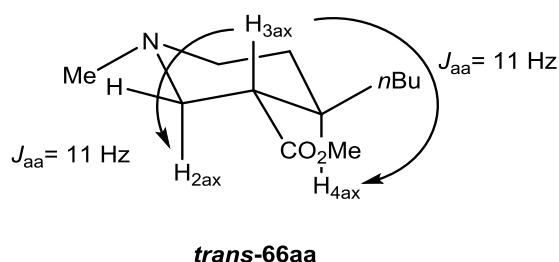


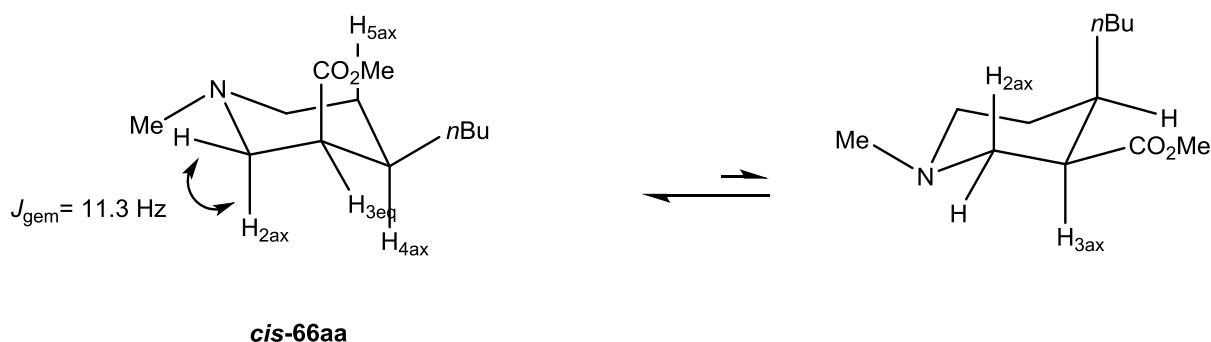
Abb. 12: Bevorzugte Sesselkonformation des *trans*-Diastereomers am Beispiel von **trans-66aa**

Im Gegensatz zu dem gut aufgelösten ^1H NMR Spektrum von **trans-66aa** waren die Signale des ^1H -NMR Spektrums von **cis-66aa** bei Raumtemperatur stark verbreitert. Deshalb wurden Lösungsmittel getestet, die eine Messung bei höheren Temperaturen ermöglichen. Durch Messung in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ bei erhöhter Temperatur (40-120 °C) konnten Spektren mit besserer Auflösung erhalten werden, die in diesem Falle allerdings immer noch nicht zufriedenstellend waren. In $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ bei 60 °C gelang es

schließlich ein Spektrum mit besserer Auflösung zu erhalten, das eine eindeutige Zuordnung der Peaks ermöglichte.

Auch hier sollte anhand des Protons am C3-Atom die Stereochemie des Diastereomers **cis-66aa** aufgeklärt werden. Das 3-H Proton hat eine chemische Verschiebung von $\delta = 2.66$ ppm und weist keine großen Kopplungskonstanten auf, die auf eine diaxiale Kopplung mit Nachbarprotonen schließen ließen. Demzufolge muss die Esterfunktion in 3-Position von **cis-66aa** eine axiale Orientierung einnehmen. Die einzige nennenswert größere Kopplungskonstante weist das Signal des Protons in 4-Position ($^3J_{4-H,5-H} \approx 8.8$ Hz) auf, was darauf hindeutet, dass es eine axiale Orientierung einnimmt und folglich der eingeführte Butylrest am gleichen Kohlenstoffatom die äquatoriale.

Der vergleichsweise geringe Wert der Kopplungskonstante für eine diaxiale Wechselwirkung von 4-H mit 5-H in **cis-66aa** gegenüber **trans-66aa** ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass das Konformer, bei dem die Protonen 5-H und 4-H jeweils äquatorial orientiert sind einen merklichen Anteil am Gleichgewicht hat. Die sich daraus ergebende geringere Kopplungskonstante ist dann das anteilsweise Mittel der beiden Kopplungskonstanten ($J_{4-H_{ax}, 5-H_{ax}}$ und $J_{4-H_{äq}, 5-H_{äq}}$) resultierend aus dem auf der NMR-Zeitskala sich im schnellen Austausch befindlichen beiden Sesselkonformere. (Schema 30)



Schema 30: Sesselkonformationen des *cis*-Diastereomers am Beispiel von **cis-66aa**

Dass die Esterfunktion in 3-Position vorwiegend axial orientiert ist wird zudem durch die Kopplungskonstanten der Signale der beiden Protonen in 2-Position ($\delta_{2-H_{äq}} = 2.59$ ppm, $\delta_{2-H_{ax}} = 2.33$ ppm) bestätigt, welche beide neben einer großen geminalen Kopplung ($^2J = 11.3$ Hz) keine weitere große Kopplungskonstante aufweisen, was bei einer äquatorialen Orientierung des Esters und damit verbundenen axialen Orientierung des Protons in 3-Position zwingend der Fall wäre.

Somit muss **cis-66aa**, basierend auf den 1H NMR-Daten, die relative Stereochemie *rac*-(3*R*,4*R*) besitzen, wie sie in Schema 30 angezeigt ist.

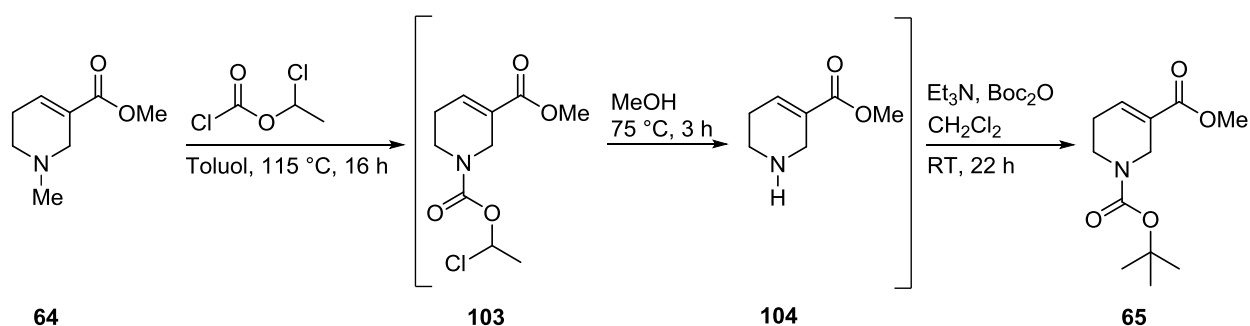
3.1.5 Michael-Addition an *N*-Boc-Guvacinderivate

Die Michael-Addition an das *N*-methylierte Guvacinderivat **64** verlief unter Bildung von Diastereomeren-Mischungen mit zumeist sehr guten Ausbeuten. Die chromatographische Trennung der Diastereomere gestaltete sich jedoch aufgrund von „Tailing Effekten“ an Kieselgel als stationäre Phase als schwierig.

Deswegen sollte der basische Stickstoff derivatisiert werden. Dazu bot sich die Verwendung einer *tert*-Butyloxycarbonylgruppe (Boc) an. Ein weiterer Vorteil, der sich durch die Verwendung dieser Schutzgruppe ergibt, ist die Tatsache, dass sich diese in der Regel auch wieder sehr leicht abspalten lässt. Unter Umständen könnte es sogar möglich sein, den *N-tert*-Butyloxycarbonylrest bei der hydrolytischen Spaltung der Methylesterfunktion zur Carbonsäure im gleichen Syntheseschritt mitzuentfernen.

Für die Gewinnung der *N*-Boc-geschützten Derivate wurden folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen. So könnten die in Kapitel 3.1.1, Tab. 8 und Kapitel 3.1.2, Tab. 9 beschriebenen Additionsprodukte mit funktionalisierter Seitenkette in 4-Position einer *N*-Demethylierung unterzogen werden. Der unsubstituierte Piperidin-Stickstoff könnte dann in einer nachfolgenden Reaktion mit dem *tert*-Butyloxycarbonylrest geschützt werden. Dieses Verfahren ist allerdings unvorteilhaft, da die Additionsprodukte zuerst mittels Säulenchromatographie vorgereinigt werden müssten und es bei der darauffolgenden *N*-Demethylierung und Einführung der Schutzgruppe zu Ausbeuteverlusten an Additionsprodukt käme. Zudem könnten Additionsprodukte durch das Erhitzen in Toluol zum Rückfluss isomerisieren oder abgebaut werden.

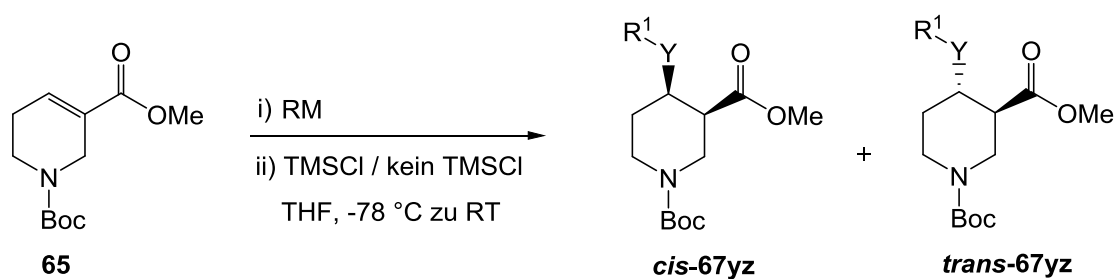
Eine weitere Möglichkeit, der ich letztlich den Vorzug gab, bestand darin, das mit einer *N-tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe geschützte Guvacin Derivat **65** als Startmaterial für die Michael-Addition zu verwenden.



Schema 31: Darstellung von *N*-Boc Guvacin (**65**)

In Anlehnung an ein Verfahren von Coldham et al.^[159] wurde Arecolin (**64**) aus seinem Hydrobromid freigesetzt und mit 1-Chlorethylchloroformiat in Toluol zum Rückfluss erhitzt, um die Methylgruppe abzuspalten. Das intermediär gebildete Chlorethylcarbammat **103** wurde daraufhin einer Methanolyse unterzogen. Im Anschluss wurde das freie Amin in Dichlormethan gelöst und nach Zusatz von Triethylamin mit einem Überschuss an Di-*tert*-butyldicarbonat umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus *n*-Pentan/ Ethylacetat (10:1) als Fließmittel gereinigt und lieferte das *N-tert*-Butyloxycarbonyl geschützte Guvacinderivat **65** als weißen Feststoff in 83% Ausbeute (Schema 31).

Für die Synthese von 4-substituierten Nipecotinsäurederivaten sollten funktionalisierte Grignard-Reagenzien unter Kupfer(I)-salzkatalyse an das *N*-Boc-geschützte Guvacinderivat **65** addiert werden (Schema 32).




Methode A: RM = R^1YMgX , $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}$

Methode B: RM = $(\text{R}^1\text{Y})_2\text{CuMgX}$

Schema 32: Addition von Organocupraten an *N*-Boc-Guvacin (**65**)

Tab. 11: Ergebnisse der Addition von Organocupraten an **65**

Eintrag	Methode ^[c]	Reagenz (RM)	Me ₃ SiCl (Äquiv.)	Temp (°C)	Dauer (h)	Produkt 67YR ¹	cis/trans ^[a]	Ausbeute ^[b] (%)
1	A	<i>n</i> -BuMgCl	2.3	-78 zu RT	1 15	67aa	53/47	60
2	B	<i>n</i> -BuMgCl	2.3	-78 zu RT	1 15	67aa	45/55	87
3	B	<i>n</i> -BuMgCl	-	-78 zu RT	1 15	67aa	41/59	64
4	A	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂ MgBr	2.3	-78 zu RT	1 15	67bb	56/44	69
5	B	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂ MgBr	2.3	-78 zu RT	1 15	67bb	42/58	81
6	A	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂ MgBr	2.3	-30	15	67bb	38/62	68
7	B	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂ MgBr	2.3	-30	15	67bb	42/58	66
8	A	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂ MgBr	3.3	-78 zu RT	1 15	67bb	69/31	78
9	B	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₂ MgBr	3.3	-78 zu RT	1 15	67bb	68/32	70
10	A	Me ₃ Si—≡—(CH ₂) ₃ MgCl	3.3	-78 zu RT	1 15	67cb	63/37	95
11	A	H ₂ C=CH(CH ₂) ₄ MgBr	3.3	-78 zu RT	1 15	67ea	64/36	94
12	A	 (CH ₂) ₄ MgBr	3.3	-78 zu RT	1 15	67ae	65/35	79

[a] Diastereomeren Verhältnisse basieren auf isolierten Ausbeuten [b] Kombinierte Ausbeute nach Reinigung durch Säulenchromatographie [c] **Methode A:** 1.6 Äquiv. von RMgX in THF werden bei -10 °C zu 0.53 Äquiv. Me₃Si-C≡C-Cu in THF addiert. Die Mischung wird für 30 min gerührt und auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe des Esters und TMSCl wird die Reaktionsmischung zunächst 1 h bei dieser Temperatur weitergerührt und dann über 15 h auf RT erwärmt. **Additions-Methode B:** 3.2 Äquiv. von RMgX in THF werden bei -10 °C zu 1.6 Äquiv. von CuI in THF addiert. Die Mischung wird für 30 min gerührt und auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe des Esters und TMSCl wird die Reaktionsmischung zunächst 1 h bei dieser Temperatur weitergerührt und dann über 15 h auf RT erwärmt.

Zunächst wurde aus *n*-Butylmagnesiumchlorid und Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid gemäß den Bedingungen die in Schema 25 dargestellt sind, ein gemischtes-Cuprat hergestellt. Bei -78 °C wurde

das Guvacinderivat **65** gefolgt von Trimethylsilylchlorid zugegeben. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 15 h auf Raumtemperatur aufgewärmt. Dabei konnten die 1,4-Additionsprodukte als Mischung des *cis*-Diastereomers **cis-67aa** und des *trans*-Diastereomers **trans-67aa** mit einer Gesamtausbeute von 60% isoliert werden (Tab. 11, Eintrag 1). Die Diastereomere ließen sich säulenchromatographisch auf Kieselgel trennen.

Als Nächstes musste überprüft werden, ob wie zuvor auch Gilman-Cuprate zur konjugierten-Addition an **65** führen. Um vergleichbare Aussagen bezüglich Ausbeute und Reaktivität treffen zu können, wurde der gleiche Überschuss an Cuprat in Bezug auf den Ester eingesetzt. Hierzu generierte ich aus 3.2 Äquivalenten *n*-Butylmagnesiumchlorid und 1.6 Äquivalenten Kupfer(I)-iodid das entsprechende Cuprat **101** (analog Schema 28) und die Addition wurde unter den gleichen Bedingungen wie mit dem gemischten Cuprat durchgeführt. Die Reaktion lieferte selektiv die gewünschten 1,4-Additionsprodukte **cis-67aa** und **trans-67aa** mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 87% (Tab. 11, Eintrag 2).

Erstaunlicherweise führte die Reaktion von Di-(*n*-butyl)magnesiumcuprat an das Guvacinderivat **65** in THF auch ohne den Zusatz von Trimethylsilylchlorid zu den gewünschten Produkten der konjugierten Addition **cis-67aa** und **trans-67aa**. Die Gesamtausbeute war mit 64% allerdings deutlich geringer als bei Verwendung von Trimethylsilylchlorid als Zusatz (Tab. 11, Eintrag 3).

Die Tatsache, dass die Reaktion des Gilman-Cuprats unter sonst gleichen Bedingungen mit Arecolin **64** unselektiv zu Mehrfachadditionen geführt hatte, lässt erste Schlüsse auf eine geringere Reaktivität des *N*-Boc-geschützten Guvacinderivats **65** zu.

In der Folge wurden beide Methoden auf ihre Anwendbarkeit bei der Addition von funktionalisierten Grignard-Reagenzien an *N*-Boc-Guvacinderivat **65** überprüft.

Zunächst wurde der 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylrest als gemischtes Cuprat (Methode A) an Guvacin **65** addiert. Hierdurch konnten die 1,4-Additionsprodukte **cis-67bb** und **trans-67bb** als Gemisch mit einer Ausbeute von 69% erhalten werden (Tab. 11, Eintrag 4).

Unter Verwendung des Gilman-Cuprats konnten, bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen, die 1,4-Additionsprodukte **cis-67bb** und **trans-67bb** sogar mit einer Gesamtausbeute von 81% erhalten werden (Tab. 11, Eintrag 5).

Die Additionen des *n*-Butylrestes hatten unter Verwendung der beiden vorgestellten Methoden mit dem *N*-Boc-geschützten Guvacinderivat **65** genauso gute Ausbeuten geliefert, wie dies

bei Verwendung von **64** der Fall war. Zuvor hatte sich jedoch bereits gezeigt, dass sich die Ergebnisse der Additionen des *n*-Butylrests nicht uneingeschränkt auf die funktionalisierten Grignard-Reagenzien übertragen lassen.

Die Verwendung der gemischten Cuprate, hat bei der Addition des 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylrest an das Guvacinderivat **65** lediglich 69% der 1,4-Additionsprodukte **cis-67bb** und **trans-67bb** geliefert, wohingegen mit Arecolin (**64**) als Startmaterial 95% der konjugierten Additionsprodukte **cis-66bb** und **trans-66bb** erhalten werden konnten (Vergleiche Tab. 8, Eintrag 3 mit Tab. 11, Eintrag 4).

Es galt daher, die für die Addition der funktionalisierten Grignard-Reagenzien an das eingesetzte Substrat **65** optimalen Reaktionsbedingungen zu finden.

Da die gewählte Reaktionsdauer bereits relativ lang war, wurde versucht die Additionsreaktion zu beschleunigen, ohne dass dabei die gewünschte Selektivität verloren geht.

Zunächst wurde also die Reaktionstemperatur auf -30 °C angehoben und die Addition für 15 Stunden bei dieser Temperatur durchgeführt. In diesem Fall konnten mit dem gemischten Cuprat **98** die 1,4-Additionsprodukte **cis-67bb** und **trans-67bb** mit einer Gesamtausbeute von 68% erhalten werden (Tab. 11, Eintrag 6). Bei Verwendung des Gilman-Cuprats **101** konnte bei dieser Temperatur, -30 °C, der 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylrest mit einer Ausbeute von 66% unter Bildung von **cis-67bb** und **trans-67bb** an **65** addiert werden (Tab. 11, Eintrag 7). Wie zuvor bereits bei der Addition an Arecolin **64** beobachtet worden war (Tab. 10, Eintrag 4), hat sich die Ausbeute an 1,4-Additionsprodukten bei Verwendung der Gilman-Cuprate bei -30 °C verringert. Da jene Beobachtung bei der Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid-katalysierten Methode nicht gemacht wurde, könnte dies auf die geringere Stabilität der Gilman-Cuprate bei dieser Temperatur hindeuten.

Im Vergleich zum Arecolin **64** besitzt das *N*-Boc-geschützte Guvacinderivat **65** eine zusätzliche Carbonylfunktion. Die Reaktivität von Carbamaten in konjugierten Additionen ist allerdings sehr gering. Zudem ist die direkte Addition von Cupraten an den Carbonylkohlenstoff aufgrund der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe stark gehindert und somit nicht zu erwarten.

Von vorherigen Additionsversuchen mit Arecolin (**64**) und dem Guvacinderivat **65** ist bekannt, dass eine Verringerung der TMSCl Äquivalente zu dramatischen Verlusten bei der Ausbeute führt. Es wurde daher auch untersucht, ob umgekehrt ein weiteres Äquivalent TMSCl, das auch wegen der zusätzlichen Koordinationsstelle durch die Anwesenheit der Carbamatfunktion angebracht erschien, die Reaktion beschleunigen kann.

Entsprechend wurde unter sonst unveränderten Bedingungen das Guvacinderivat **65** mit dem aus 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-ylmagnesiumbromid (**94**) und Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**) erzeugten gemischten Cuprat **98** in Gegenwart von 3.3 Äquivalenten TMSCl umgesetzt. Dabei stieg die Gesamtausbeute von **cis-67bb** und **trans-67bb** auf 78% (Tab. 11, Vergleiche Eintrag 8 mit Eintrag 4). Im Falle des Gilman-Cuprats **101** bewirkte das zusätzliche Äquivalent TMSCl hingegen keine weitere Steigerung der Ausbeute. Die 1,4-Additionsprodukte **cis-67bb** und **trans-67bb** konnten trotzdem in guter Ausbeute von 70% erhalten werden (Tab. 11, Vergleiche Eintrag 9 mit Eintrag 5).

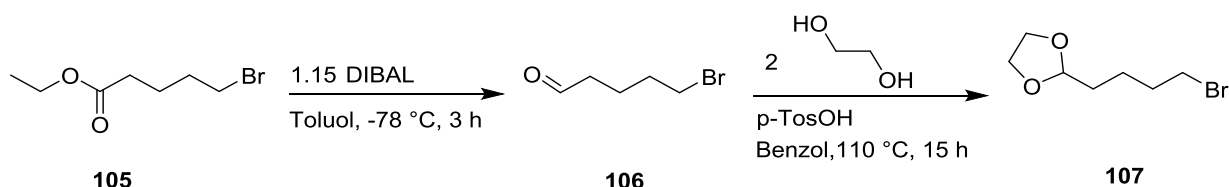
Wie schon zuvor bei Arecolin (**64**) erwiesen sich sowohl die Gilman-Cuprate als auch die Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid-katalysierte Methode als geeignet, um funktionalisierte Grignard-Reagenzien an das Guvacinderivat **65** zu addieren. Wie in der Einleitung erwähnt können Gilman-Cuprate jedoch nur einen der beiden Alkylreste auf das Substrat übertragen, weshalb die doppelte Menge an Grignard-Reagenz benötigt wird, als dies bei Verwendung der gemischten Cuprate mit einem „Dummy-Liganden“ der Fall ist. Deshalb wurden die Additionen aller weiteren funktionalisierten Grignard-Reagenzien an das Guvacinderivat **65** mit den gemischten Cupraten, unter den dafür optimierten Bedingungen, vorgenommen.

Eine von vier auf fünf C-Atome verlängerte Seitenkette sollte in Form eines 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-ylrests eingeführt werden. Die konjugierte Addition von 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-ylmagnesiumchlorid lieferte unter den optimierten Bedingungen in Gegenwart von die Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**) die gewünschten Produkte **cis-67cb** und **trans-67cb** in sehr guter Gesamtausbeute von 95% (Tab. 11, Eintrag 10).

Um zu Molekülen mit einer Spacerlänge von sechs C-Atomen zu gelangen wurde Hex-5-enylmagnesiumbromid unter den oben angegebenen optimierten Bedingungen addiert. Dabei konnten die diastereomeren Additionsprodukte **cis-67ga** und **trans-67ga** ebenfalls mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 94% erhalten werden (Tab. 11, Eintrag 11).

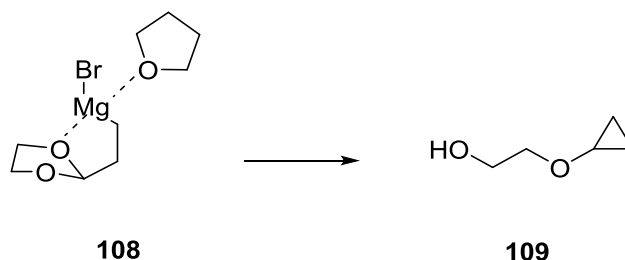
Als Grundstein für die Synthese weiterer pharmakologisch interessanter Verbindungen sollte ein Rest mit einer geschützten terminalen Aldehydfunktion in 4-Position eingeführt werden. Die Wahl fiel dabei auf einen acetalgeschützten 5-Oxopentylrest. Die Herstellung des für die Grignard Erzeugung erforderlichen Halogenids, von 2-(4-Brombutyl)-1,3-dioxolan (**107**) erfolgt nach einem mehrstufigen Prozess, wobei im letzten Syntheseschritt die Aldehydfunktion des 5-Bromopentanal als 1,3-Dioxolan geschützt wurde. Für die Synthese des dazu erforderlichen 5-Bromopentanal (**106**) sind verschiedene Literaturverfahren bekannt. Gute Ausbeuten wurden für die Herstellung dieser Verbindung durch Reduktion des entsprechenden Nitrils mit Raney-Nickel^[160], durch Oxidation des 5-Brompentanol mit

Pyridiniumchlorchromat^[161] oder durch Reduktion von 5-Bromvaleriansäureethylester mit Diisobutylaluminiumhydrid^[162] beschrieben. Am effektivsten und kostengünstigsten erschien mir die Reduktion von 5-Bromvaleriansäureethylester (**105**) mit Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reduktion mit 1.15 Äquivalenten DIBAL in Toluol lieferte das 5-Brompentanal (**106**) in 90% Ausbeute. Die Darstellung von 2-(4-Brombutyl)-1,3-dioxolan (**107**) erfolgte dann nach einer Vorschrift von Baker und Little^[160]. Dazu wurde 5-Brompentanal (**106**) in Benzol gelöst und mit einem zweifachen Überschuss an Ethylenglykol und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure versetzt. Dann wurde die Reaktionsmischung über Nacht am Rückfluss gekocht und das entstehende Wasser im Wasserabscheider abgetrennt. Das durch Extraktion erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und lieferte **107** in 67% Ausbeute (Schema 33).



Schema 33: Darstellung von 2-(4-Brombutyl)-1,3-dioxolan

Nun musste das für die Addition erforderliche 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)butylmagnesiumbromid dargestellt werden. Es ist bekannt, dass bei vergleichbaren Grignard-Reagenzien mit 1,3-Dioxolanstruktur das im Reagenz vorhandene Magnesiumatom eine intramolekulare Koordination mit einem Sauerstoffatom des Dioxolanrings eingeht (Schema 34), die dazu führt, dass sich das Grignard-Reagenz bei Temperaturen über 35 °C zu **109** zersetzt.^[163]



Schema 34: Mögliche Zersetzung von Grignard-Reagenzien mit 1,3-Dioxolanstruktur

Deshalb wurden in Anlehnung an ein besonders mildes, von Ponaras et al. ^[146] vorgestelltes Verfahren drei Äquivalente Magnesiumspäne in THF mit 1,2-Dibromethan versetzt und zu dieser Mischung wurde ein Äquivalent 2-(4-Brombutyl)-1,3-dioxolan (**107**) über 45 Minuten zugegeben. Die Temperatur der Reaktionsmischung durfte dabei 25 °C nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Grignard-Reagenz entstand dabei in 80% Ausbeute.

In der darauffolgenden mit 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)butylmagnesiumbromid in Gegenwart von Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**) als Katalysator durchgeführten Additionsreaktion konnte ich das gewünschte Guvacinderivat in 79% Ausbeute isolieren (Tab. 11, Eintrag 12). Die Diastereomere *cis*-**67ae** und *trans*-**67ae** wurden dabei im Verhältnis 65:35 (*cis/trans*) isoliert.

Die relative Konfiguration der *N*-Boc-geschützten Nipecotinsäurederivate *cis*-**67yz** und *trans*-**67yz** wurden anhand der Kopplungsmusters der Protonen in den ¹H NMR-Spektren bestimmt. Dies ist hier beispielhaft für die Verbindungen *cis*-**67aa** und *trans*-**67aa** gezeigt. In den ¹H NMR Spektren von *cis*-**67aa** und *trans*-**67aa** waren die Signale für die Wasserstoffatome in 2- und 6-Position des Piperidinrings wegen Koaleszenz stark verbreitert. Es war daher für beide Diastereomere erforderlich, Hochtemperaturspektren aufzunehmen (Abb. 13).

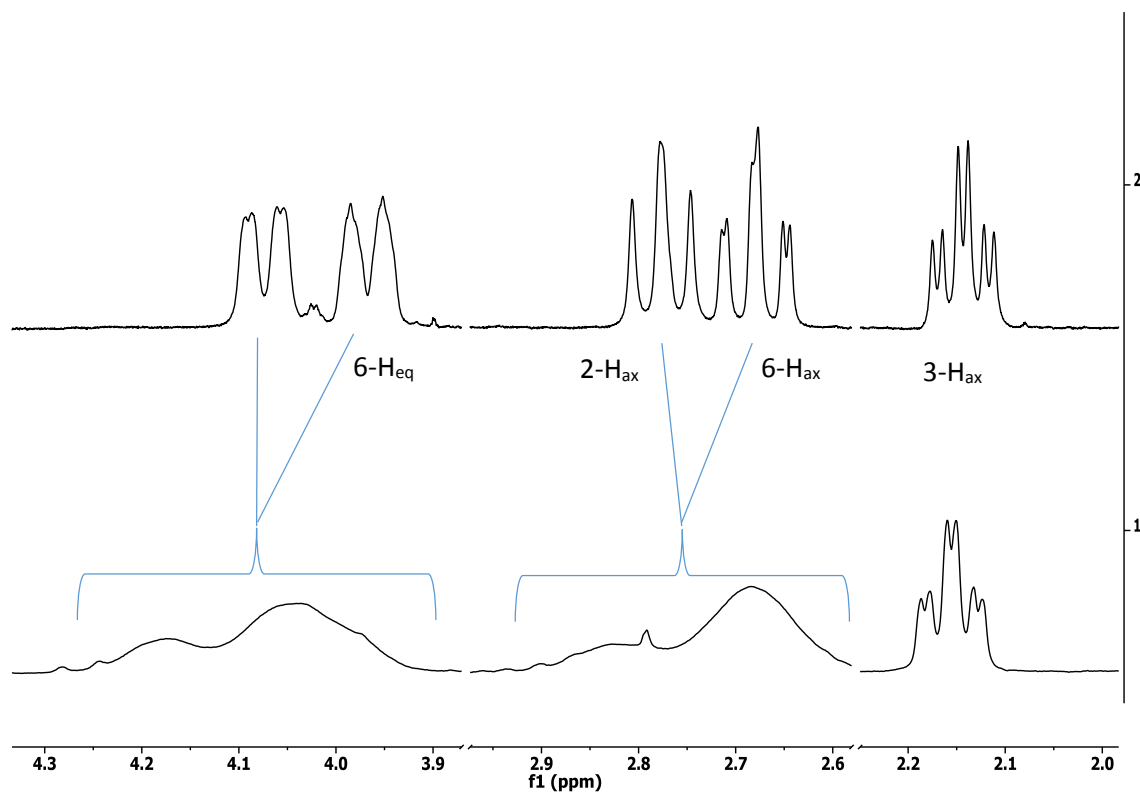


Abb. 13: ¹H NMR-Spektrum von *trans*-**67aa** in $C_2D_2Cl_4$ bei 17 °C (1) und 80 °C (2). Beide Spektren zeigen lediglich Ausschnitte für die Peaks von 2-H, 6-H und 3-H

Die *trans*-Konfiguration von **trans-67aa** lässt sich anhand des Kopplungsmusters von 3-H_{ax} ($\delta = 2.14$ ppm), welches als Triplett ($^3J_{3-H_{ax}, 4-H_{ax}} \approx ^3J_{3-H_{ax}, 2-H_{ax}} \approx 10.6$ Hz) von Dubletts ($^3J_{2-H_{eq}, 3-H_{ax}} \approx 4.1$ Hz) auftritt, aufklären. Die große vicinale Triplett-Kopplungskonstante von ca. 11 Hz indiziert, dass sowohl 3-H_{ax} als auch 4-H_{ax} ($\delta = 1.68$ ppm) eine axiale Orientierung einnehmen und demzufolge **trans-67aa** *trans*-konfiguriert sein muss (Abbildung 14).

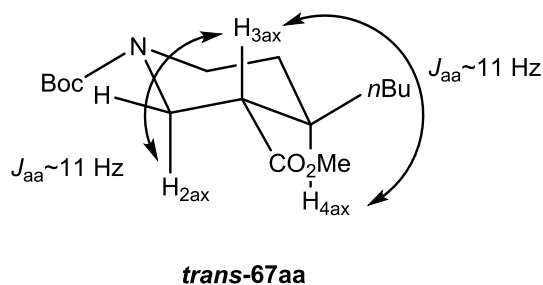


Abb. 14: Bevorzugte Sesselkonformation der *trans*-Diastereomere am Beispiel von **trans-67aa**

Die *cis*-Konfiguration von **cis-67aa** ergibt sich ebenfalls aus dem Kopplungsmuster des Wasserstoffatoms in 3-Position, welches vorzugsweise die äquatoriale Orientierung einnimmt (Abb.15). Das Signal für das 3-H Atom weist eine chemische Verschiebung von 2.53 ppm auf und ist zu einem Quartett mit einer Kopplungskonstante von ~ 4 Hz aufgespalten. Diese findet sich auch im Signal für das axiale Proton in 2-Position ($\delta = 3.21$ ppm) wieder. Das 4-H_{ax}-Atom weist eine große Kopplungskonstante von 11 Hz zu 5-H_{ax} auf, weshalb der Butylrest in 4-Position bevorzugt die äquatoriale Position einnehmen und **cis-67aa** demzufolge *cis*-konfiguriert sein muss.

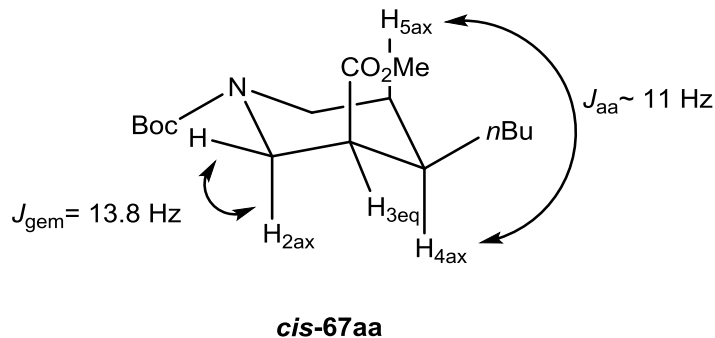
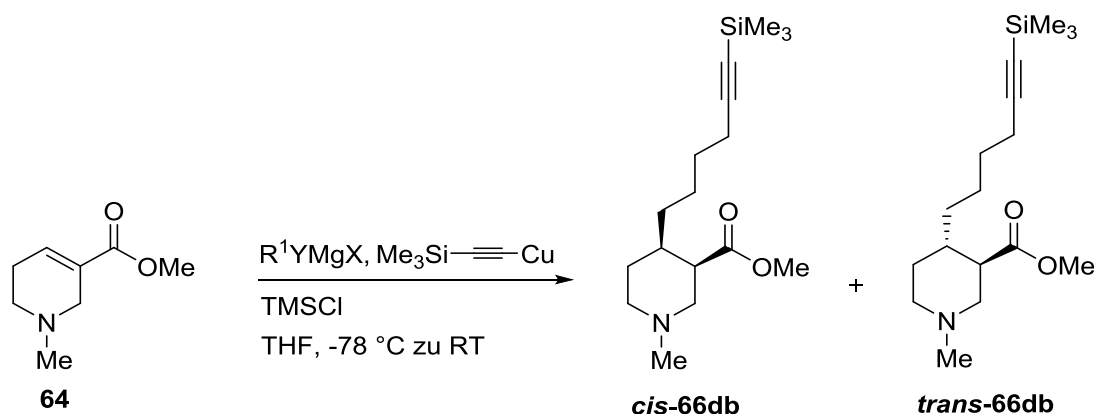


Abb. 15: Bevorzugte Sesselkonformation der *cis*-Diastereomere am Beispiel von **cis-67aa**

3.1.6 Additionsreaktionen mit 6-Trimethylsilyl-hex-5-in-1-yl-Metallorganen

Wie in der Zielsetzung erwähnt sollten als Grundstein für die Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen Ausgangsverbindungen mit unterschiedlich langen Resten in 4-Position synthetisiert werden. Im Hinblick darauf erschien auch ein Hexinylrest in 4-Position als vielversprechend.

In Anbetracht der Tatsache, dass zuvor bereits der 4-Trimethylsilylbut-3-in-1-yl- und der 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-ylrest regioselektiv in 4-Position von Arecolin (**64**) und das *N*-Boc Guvacinderivat **65** eingeführt werden konnten, sollte dies auch mit dem 6-Trimethylsilylhex-5-in-1-ylrest versucht werden (Schema 35).



Schema 35: Addition des 6-Trimethylsilylhex-5-in-1-ylrest an Arecolin

Zuerst wurde nach einem Verfahren von Kozhushkov et al.^[164] aus 6-Chlor-hex-1-in und Trimethylsilylchlorid das 6-Chlor-1-trimethylsilylhex-1-in (**110**) hergestellt. Als Nächstes musste daraus das entsprechende Grignard-Reagenz erzeugt werden. Hierzu folgte ich dem Verfahren, das sich zuvor bei der Herstellung des 5-Trimethylsilylpent-4-ynylmagnesiumchlorids als erfolgreich erwiesen hatte. Dazu wurden zwei Äquivalente Magnesiumspäne mit 1,2-Dibromethan versetzt und bei $75\text{ }^{\circ}C$ für 75 min eine Lösung des Halogenids **110** zugetropft. Nach weiteren 75 min bei $75\text{ }^{\circ}C$ wurde der Gehalt an Grignard-Verbindung durch Titration gegen Salicylaldehyd-Phenylhydrazon bestimmt. Die so erhaltene Lösung enthielt 87% einer Grignard-Verbindung.

Daraufhin wurde in Analogie zu vorherigen Versuchen (siehe Kapitel 3.1.2) katalysiert von 0.53 Äquivalenten Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid (**97**), 1.6 Äquivalente des Grignard-Reagenzes, welches meiner Annahme nach 6-(Trimethylsilyl)hex-5-in-1-ylmagnesiumchlorid sein sollte, an Arecolin (**64**) addiert. Nach der Aufarbeitung und anschließender Säulenchromatographie wurden jedoch nicht die gewünschten diastereomeren 1,4-Additionsprodukte *cis*-**66db** und *trans*-**66db** erhalten. Im 1H NMR-

Spektrum des Rohprodukts waren neben nicht umgesetztem Startmaterial **64** hauptsächlich Signale zu erkennen, die dem Zyklisierungsprodukt **91** zuzuordnen sind.

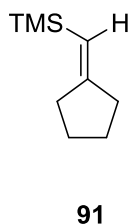
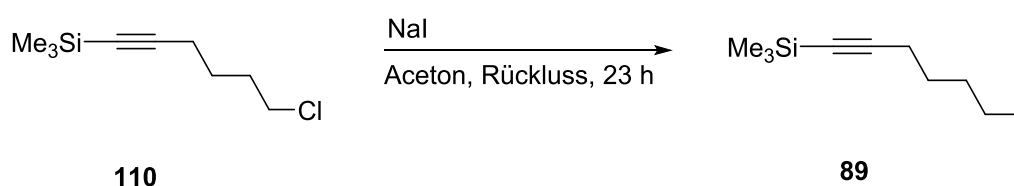


Abb. 16 Zyklisierungsprodukt

Es ist bekannt, dass acetylenische Grignard-Reagenzien bei hoher Temperatur zur Zyklisierung neigen.^{[165] [136]} Versuche das Grignard-Reagenz in Anlehnung an ein Verfahren von Baker et al.^[166], mit einem fünffachem Überschuss an aktivierten Magnesiumspänen bei tieferer Temperatur zu erzeugen, verliefen jedoch ebenfalls erfolglos.

Daraufhin versuchte ich aus dem reaktiveren 6-Iod-1-trimethylsilylhex-1-in (**89**) bei tieferen Temperaturen das 6-(Trimethylsilyl)hex-5-in-1-ylmagnesiumiodid zu erzeugen. Hierzu musste zunächst das 6-Chlor-1-trimethylsilylhex-1-in (**110**) in einer Finkelstein-Reaktion ins 6-Iod-1-trimethylsilylhex-1-in (**89**) überführt werden. Das Chlorid **110** wurde dazu in Aceton gelöst und in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten Natrium-(I)-iodid für 23 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie erhielt man das 6-Iod-1-trimethylsilylhex-1-in (**89**) in quantitativer Ausbeute (Schema 36).



Schema 36: Darstellung von 6-Iod-1-trimethylsilylhex-1-in

Zur Darstellung von 6-(Trimethylsilyl)hex-5-in-1-ylmagnesiumiodid wurden zwei Äquivalenten Magnesiumspäne mit geringen Mengen 1,2-Dibromethan in Diethylether versetzt und ein Äquivalent des Iodids **89** langsam zugeetzt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden lediglich 35% einer Grignard-Verbindungen erhalten.

111

112

Daraufhin wurde versucht die Bildung des Wurtz-Produkts **112** zurückzudrängen. Dazu legte ich einen fünffachen Überschuss an Magnesiumspänen in Ether vor und verlängerte die Zugabedauer von 6-Iod-1-trimethylsilylhex-1-in (**89**) auf drei Stunden. Die langsame Zugabe des Halogenids hat häufig den Vorteil, dass keine großen Mengen an nichtumgesetzten Edukt vorliegen, die mit bereits gebildetem Grignard-Reagenz reagieren kann. Nach 4.5 Stunden konnten gemäß Titration gegen Salicylaldehyd-Phenylhydrazon jedoch nur 40% einer Grignard-Verbindung erhalten werden. Aufgrund des geringen Gehalts der Grignard-Verbindung und der Ungewissheit, ob es sich tatsächlich um das gewünschte 6-(Trimethylsilyl)hex-5-in-1-ylmagnesiumiodid handelt, wurde die Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid-katalysierte Addition mit diesem Reagenz nicht durchgeführt

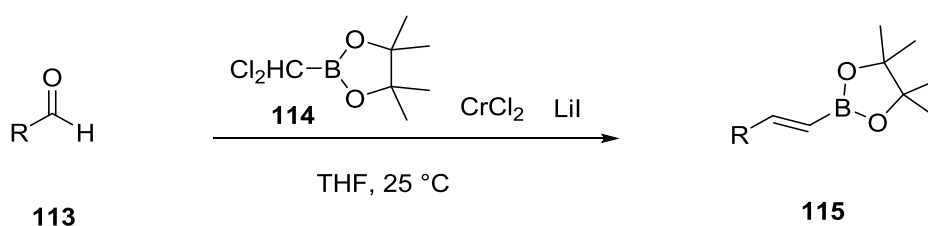
Es wurde stattdessen eine alternative Synthesestrategie gewählt, um zu den für die nachfolgenden Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen erforderlichen Startmaterialien zu gelangen. Diese sollten einen Linker von 6-C Atomen zwischen der Nipecotinsäureeinheit und der zu kuppelnden funktionellen Gruppe tragen.

3.2 Alternative Synthesestrategie zur Darstellung von Nipicotinsäurederivaten mit C6-Alkenylspacer in 4-Position

3.2.1 Kettenverlängerung von Alkylketten mit endständiger Aldehydfunktion

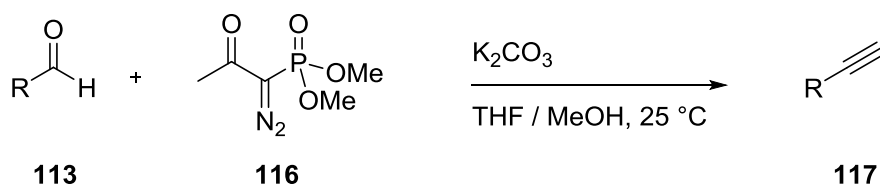
Ausgehend von Aldehyden lassen sich eine Vielzahl von unterschiedlichen funktionellen Gruppen erzeugen. Im Hinblick auf das in der Zielsetzung vorgestellte Synthesekonzept waren Umwandlungen in Funktionalitäten von Interesse, die palladiumkatalysierte Kupplungen mit Arylhalogeniden erlauben. In der Literatur sind zwei Verfahren bekannt, die zu funktionellen Gruppen führen, die für diesen Zweck besonders gut geeignet sind.

Zum Einen besteht die Möglichkeit, Aldehyde **113** selektiv in (*E*)-1-Alkenylboronsäureester **115** ^[167] zu überführen, die dann in Suzuki-Miyaura Kupplungen eingesetzt werden können. Die Reaktion verläuft über ein geminales Dichromreagenz, das *in situ* aus wasserfreiem Chrom-(II)-chlorid und Dichlormethylboronsäurederivat **114** in Gegenwart von wasserfreiem Lithium-(I)-iodid generiert wird (Schema 37).



Schema 37: Homologisierung von Aldehyden zu (*E*)-Alkenylboronsäureestern

Alternativ besteht die Möglichkeit Aldehyde **113** in terminale Alkine **117** mit einer um ein Kohlenstoffatom längeren Kette umzuwandeln. Hierzu sind mehrere Methoden bekannt. Über zwei Stufen verläuft die Corey-Fuchs-Reaktion^[168] und die Dehydrohalogenierung von (*Z*)-konfigurierten Iodalkenen mit TBAF^[169], die über Wittig-Olefinierung aus Aldehyden erhalten werden können. Als einstufige Synthesevariante steht die Seyferth-Gilbert-Homologisierung^[170] zur Verfügung. Für basenlabile Substrate ist die Ohira-Bestmann-Variante^[171] dieser Homologisierung mit **116** zu bevorzugen (Schema 38).



Schema 38: Homologisierung von Aldehyden zu Alkinen nach Ohira-Bestmann

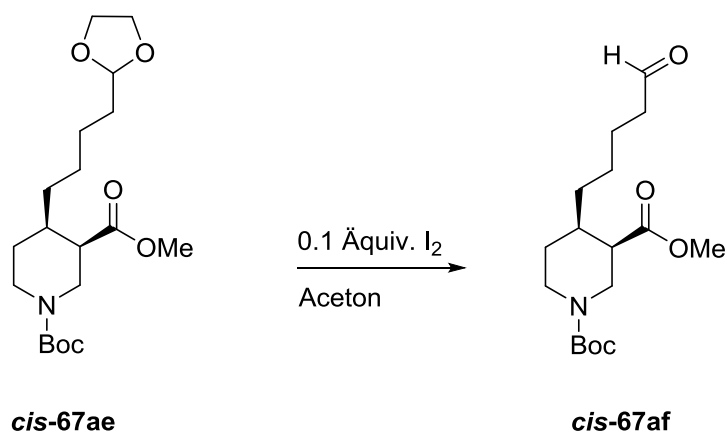
Zunächst musste in jedem Fall ein Nipecotinsäurederivat, das in der 4-Position eine Alkylkette mit endständiger Aldehydfunktion trägt, synthetisiert werden. Wie in Kapitel 3.1.5 beschrieben war es gelungen, die diastereomeren Nipecotinsäurederivate **cis-67ae** und **trans-67ae** zu synthetisieren, die in der Seitenkette in 4-Position eine als cyclisches Acetal geschützte Aldehydfunktion besitzen. Um diese in die entsprechenden Derivate mit einer terminalen Aldehydfunktion in der Seitenkette überführen zu können, musste zunächst deren Acetalfunktion gespalten werden.

Die säurekatalysierte Hydrolyse ist die gebräuchlichste Methode zur Spaltung von Acetalen. Problematisch ist in diesem Zusammenhang allerdings die Säurelabilität der in den Nipecotinsäurederivaten **cis-67ae** und **trans-67ae** vorhandenen *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe. Diese könnte leicht abgehen und die gebildeten sekundären Amine Nebenreaktionen eingehen.

Zudem ist bekannt, dass Acetale in Molekülen, die eine basische Aminofunktion besitzen, relativ hydrolysestabil sind. Als Grund wird die bevorzugte Protonierung der Aminofunktion angeführt, der die zweite O-Protonierung, die die Hydrolyse in Gang setzt, behindert.^[172] Sollte also beim Versuch, die Acetalfunktion zu spalten, bei den Verbindungen **cis-67ae** und **trans-67ae** erst die *N*-Boc-Gruppe abgehen, wäre eine Weiterreaktion unter Freisetzung der Aldehydfunktion erschwert.

Es wurde daher eine Methode zur Spaltung des cyclischen Acetals verwendet, die nicht über einen allgemeinen säurekatalysierten Mechanismus, sondern eher spezifisch abläuft.

Die Arbeitsgruppe um Hu et al. berichtete über die chemoselektive Spaltung von Vollacetalen mit elementarem Iod in Aceton.^[173]



Schema 39: Acetalspaltung mit elementarem Iod in Aceton

In Anlehnung an dieses Verfahren wurde Verbindung ***cis*-67ae** in wasserfreiem Aceton gelöst, mit 0.1 Äquivalenten Iod versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (Schema 39). Die Reaktion wurde nach 75 min durch entfernen des Acetons beendet. Nach der Aufarbeitung zeigte das ^1H NMR-Spektrum eine Verteilung von Edukt ***cis*-67ae** zu Produkt ***cis*-67af** von etwa 2:1 an (Tab. 12, Eintrag 1). Daraufhin wurde versucht, durch Verlängerung der Reaktionsdauer auf 6 h die Ausbeute an Aldehyd ***cis*-67af** zu erhöhen. Allerdings konnte nach der Aufarbeitung im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts keine weitere Erhöhung des Produktanteils beobachtet werden (Tab. 12, Eintrag 2).

Als Nächstes versuchte ich ebenfalls in Anlehnung an ein Verfahren von Hu et al. die Acetalspaltung mit Iod in Aceton anstatt bei 20 °C bei 50 °C auszuführen. Dies soll bei 1,3-Dioxolanen zu besseren Ausbeuten führen.^[173] Nach 3.5 Stunden bei 50 °C war das Verhältnis zwischen Edukt zu Produkt mit 3:1 aber noch schlechter (Tab. 12, Eintrag 3).

Tab. 12: Bedingungen der Acetalspaltung mit Iod

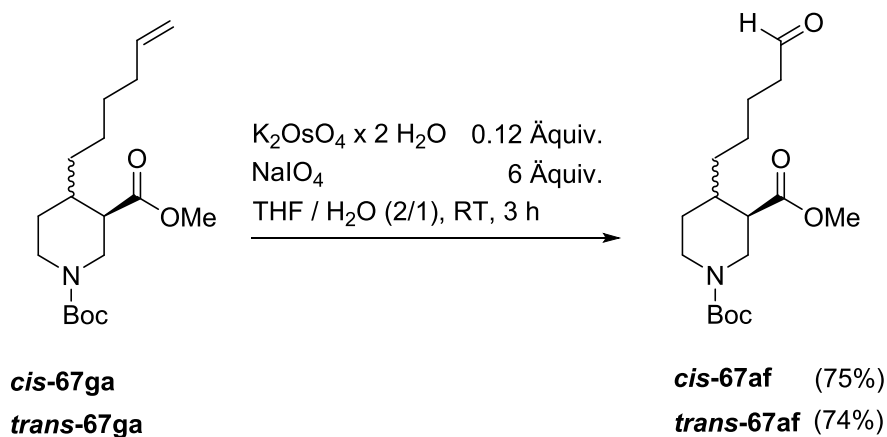
Eintrag	Iod (Äquiv.)	Temp (°C)	Dauer (min)	Verhältnis <i>cis</i> -67ae / <i>cis</i> -67af ^a
1	0.1	20	75	2/1
2	0.1	20	360	2/1
3	0.16	50	240	3/1

a) Verhältnis basierend auf ^1H NMR-Spektren

Ein weiteres Problem ergab sich beim Versuch, den gebildeten Aldehyd **cis-67af** zu isolieren. Die Rf-Werte vom Acetal und vom Produkt unterscheiden sich nicht genug, um eine gute Trennung des Aldehyds vom Acetal mittels Flashsäulenchromatographie zu realisieren. Daher entschloss ich mich den Aldehyd anderweitig zu synthetisieren.

Wie zuvor beschrieben, war es mir gelungen die Additionsprodukte **cis-67ga/trans-67ga** mit einer Hex-5-en-1-yl-Seitenkette in 4-Position in sehr guten Ausbeuten zu synthetisieren (siehe Tab. 11, Eintrag 11). Daher erschien mir die oxidative Spaltung der Alkenylkette in **cis-67ga/trans-67ga** eine andere attraktive Möglichkeit, um die gewünschten Verbindungen **cis-67af/trans-67af** mit terminaler Aldehydfunktion zu synthetisieren. In der Literatur werden sehr gute Ausbeuten für die Lemieux-Johnson-Oxidation von Alkenen berichtet, wobei katalytische Mengen Osmiumtetroxid in Gegenwart von einem Überschuss an Natriumperiodat verwendet werden. [174, 175]

In Anlehnung an ein Verfahren von Chen et al. [175] wurden die Alkene **cis-67ga** und **trans-67ga** in einer 2:1 Mischung aus THF und Wasser gelöst und mit 0.12 Äquivalenten Kaliumosmat versetzt. Nach 10 Minuten wurden 6 Äquivalente Natriumperiodat hinzugefügt und die Mischung wurde für 3 h bei 25 °C gerührt (Schema 40). Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnten die Aldehyde **cis-67af** in 75% und **trans-67af** in 74% Ausbeute erhalten werden.

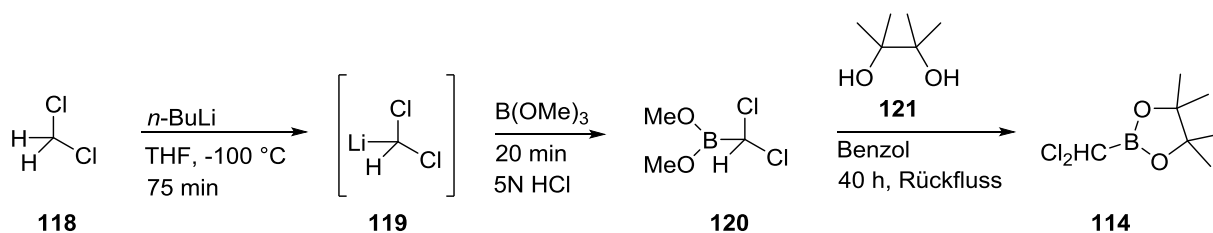


Schema 40: Oxidative Spaltung von terminalen Alkenen

Die Methode lieferte somit schnell und in guten Ausbeuten die benötigten Aldehyde.

Als Nächstes musste das für den Homologisierungsschritt benötigte 2-Dichlormethyl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan (**114**) dargestellt werden. Dazu wurde in Anlehnung an ein Verfahren von Wuts et al. [176] wasserfreies Dichlormethan **118** mit THF gemischt und bei -100 °C mit *n*-BuLi

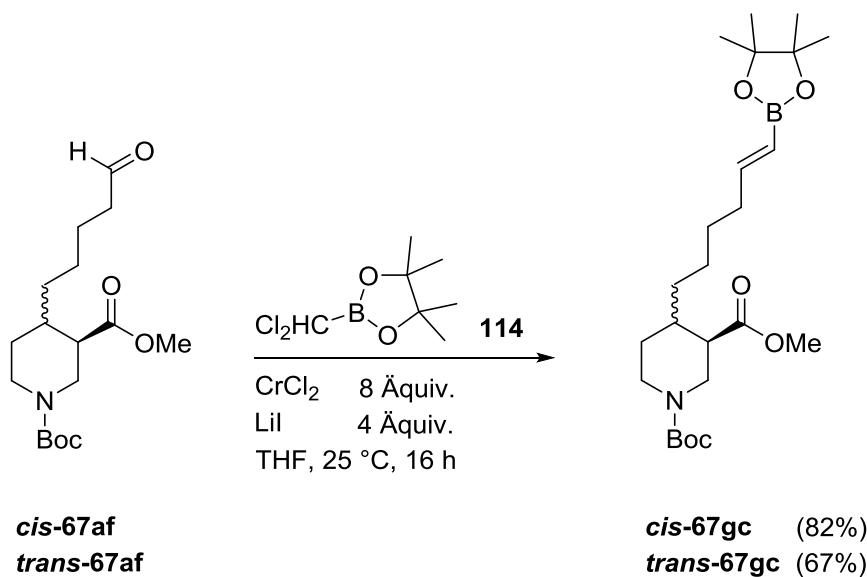
deprotoniert. Die gebildete Lithiumspezies **119** wurde mit Trimethylborat zu **120** umgesetzt. Das durch Extraktion gewonnene Rohmaterial **120** wurde in Benzol gelöst und durch 40-stündige Destillation über einen Wasserabscheiders mit Pinakol (**121**) umgeestert. Die Reinigung des isolierten Rohprodukts erfolgte durch fraktionierte Destillation im Vakuum und lieferte **114** mit einer Ausbeute von 88% (Schema 41).



Schema 41: Darstellung von 2-Dichlormethyl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan

Als Nächstes sollte aus den Aldehyden **cis-67af** und **trans-67af** in Anlehnung an das Verfahren von Takai et al.^[167] selektiv die (*E*)-Vinylboronsäureester **cis-67gc** und **trans-67gc** dargestellt werden.

Dazu wurde eine Suspension wasserfreien Chrom(II)-chlorids in THF zügig mit dem Aldehyd **cis-67af** bzw. **trans-67af** gefolgt vom Boronsäureester **114** versetzt. Nach Zutropfen von Lithiumiodid wurde die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss für 17.5 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurden die gewünschten (*E*)-Vinylboronsäureester **cis-67gc** und **trans-67gc** mit 82% bzw. 67% Ausbeute erhalten (Schema 42).



Schema 42: Umwandlung der terminalen Aldehydfunktion zur (*E*)-Vinylboronsäureesterfunktion

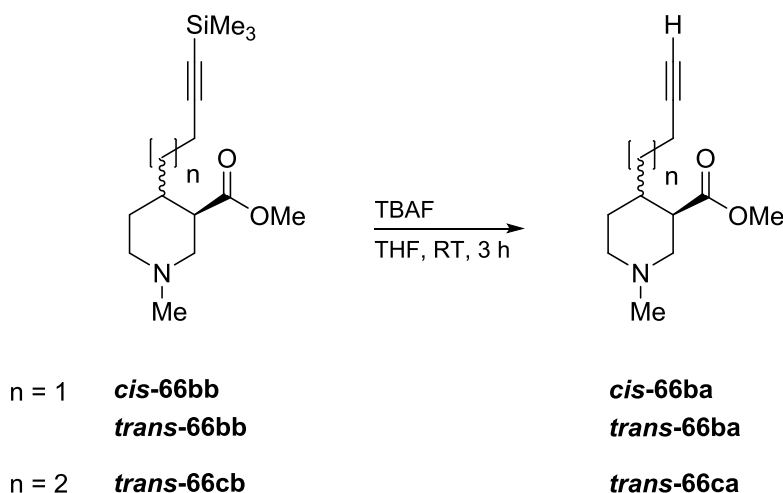
3.3 Lineare Synthese von potentiellen GAT-Inhibitoren mit lipophiler Biaryleinheit

3.3.1 Abspaltung der TMS-Schutzgruppe von der terminalen Alkinfunktion 4-substituierter *N*-Methylnipecotinsäurederivate

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Abspaltung der TMS-Schutzgruppe von Alkinen bekannt.^[138, 177-179] Aufgrund der vorhandenen Methylesterfunktion in den Ausgangsverbindungen **cis-66bb**, **trans-66bb** und **cis-66cb** entschied ich mich dazu, für die Abspaltung Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu verwenden. Dieses Reagenz liefert laut Literatur sehr gute Ausbeuten nach kurzer Reaktionszeit.

Entsprechend wurden die Edukte **cis-66bb**, **trans-66bb** und **cis-66cb** zunächst in wasserfreiem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropfte ich eine 1M Lösung von TBAF in THF langsam zu. Die Reaktionsmischung wurde nach beendeter Zugabe für einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Tab. 13).

Tab. 13: Desilylierung der terminalen Alkinfunktion von 4-substituierten *N*-Methylnipecotinsäurederivaten



Tab. 13: (Fortsetzung)

Eintrag	Edukt	n	TBAF (Äquiv.)	Dauer (h)	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>trans</i> -66bb	1	1.1	2.5	<i>trans</i> -66ba	79
2	<i>cis</i> -66bb/ <i>trans</i> -66bb (62/38)	1	1.1	2.5	<i>cis</i> -66ba/ <i>trans</i> -66ba (58/42)	69
3	<i>trans</i> -66bb	1	1.2	3.5	<i>trans</i> -66ba	85
4	<i>trans</i> -66cb	2	1.5	3	<i>trans</i> -66ca	89

Ausgehend vom *trans*-Diastereomer ***trans*-66bb** konnte unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten TBAF innerhalb von 2.5 Stunden die TMS-Schutzgruppe abgespalten werden. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte das entschützte terminale Alkin ***trans*-66ba** mit einer isolierten Ausbeute von 79% erhalten werden (Tab. 13, Eintrag 1).

Zur Darstellung des gewünschten *cis*-Diastereomers ***cis*-66ba** wurde eine *cis-trans*-Diastereomerenmischung ***cis*-66bb/*trans*-66bb** (Verhältnis 62/38) ebenfalls mit 1.1 Äquiv. TBAF umgesetzt. Die isolierte Gesamtausbeute an entschützten Alkinen ***cis*-66ba/*trans*-66ba** betrug 69% (58/42). Das gewünschten terminale Alkin mit *cis*-Konfiguration ***cis*-66ba** konnte durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit einem Gemisch aus CHCl₃/MeOH (500:1) als Fließmittel erhalten werden.

In der Folge wurde versucht, die Ausbeute an Desilylierungsprodukt weiter zu steigern. Durch leichte Erhöhung des Flouridionenanteils auf 1.2 Äquivalente gelang es, die isolierte Ausbeute noch geringfügig auf 85% zu erhöhen (Tab. 13, Eintrag 3).

Zur Darstellung des kettenlängeren terminalen Alkins ***trans*-66ca** wurde das entsprechende Diastereomer mit *trans*-Konfiguration ***trans*-66cb** bei 0 °C mit 1.5 Äquiv. TBAF versetzt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die isolierte Ausbeute an ***trans*-66ca** betrug 89% (Tab. 13, Eintrag 4).

3.3.2 Hydroborierung der 4-alkinylsubstituierten *N*-Methylnipecotinsäurederivate

Disiamylboran, Dicyclohexylboran und 9-BBN sind milde Hydroborierungsreagenzien. Ein Nachteil bei der Verwendung von Organoboranen ist jedoch ihre Neigung zur Oxidation durch Luft, wodurch die Ausbeuten an damit erzeugten Additionsprodukten reduziert werden, wenn die Lösungsmittel nicht komplett frei von Sauerstoff sind. Da es thermisch stabil und sterisch sehr anspruchsvoll ist, wodurch die anti-Markovnikov-Selektivität erhöht wird, ist 9-BBN ganz besonders für die Hydroborierung von Alkenen geeignet.^[180]

Allerdings kann es nicht zur Monohydroborierung von Alkinen verwendet werden, da das Monohydroborierungsprodukt mit dem Alkin um das Hydroborierungsreagenz konkurriert, was zur Bildung von 1,1-Diboryladdukten führt.^[181]

Häufig wurde für die Monohydroborierung von Alkinen Catecholboran verwendet.^[182, 183] Damit verlaufen Hydroborierungsreaktionen allerdings träge, weshalb harsche Reaktionsbedingungen erforderlich sind, um gute Ausbeuten zu erzielen. Die Hydroborierungsprodukte hydrolysieren zudem in Gegenwart von Wasser leicht zu den entsprechenden Boronsäuren.

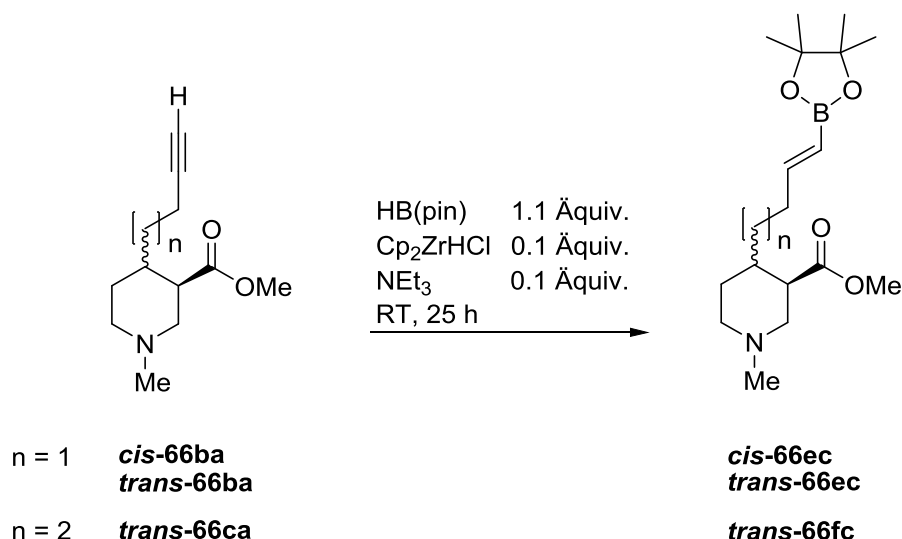
Als effizientes Reagenz zur Hydroborierung von Alkinen hat sich Pinakolboran herausgestellt. Seit der ersten Beschreibung im Jahre 1992 durch Knochel et al.^[184] sind mittlerweile eine Reihe von Methoden bekannt, die Pinakolboran erfolgreich zur Hydroborierung von Alkinen einsetzen.^[185, 186] Unter milden Reaktionsbedingungen können Alkine, die verschiedene funktionelle Gruppen tragen, mit guten Ausbeuten mit hoher Regio- und Stereoselektivität hydroboriert werden. In einer einstufigen Synthese lassen sich mithilfe käuflicher Reagenzien lagerungsfähige Hydroborierungsprodukte generieren, die als Startmaterialien für die Suzuki-Miyaura Reaktion dienen. Die meisten der katalysierten und unkatalysierten Alkin-Hydroborierungen verlaufen als syn-Addition des Bor-Reagenzes, wodurch bevorzugt die (*E*)-Addukte erhalten werden.

Die bei der Hydroborierung gebildeten Pinakolester haben gegenüber den entsprechenden Catecholboronsäureestern und Boronsäuren den Vorteil, dass sie gegenüber Wasser und Luft stabil sind und mittels Destillation bzw. Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden können.^[184] Im Vergleich zu Boronsäuren besitzen sie jedoch eine geringere Lewis-Acidität, weshalb sie in der Regel bei Suzuki-Miyaura Reaktionen etwas weniger reaktiv sind.

Bei der von mir geplanten Syntheseroute zur Darstellung von 4- ω -arylalkyl-substituierter Nipecotinsäurederivate mussten als Zwischenprodukte für die Suzuki-Miyaura-Reaktionen aus den Alkinen **cis-66ba**, **trans-66ba** und **trans-66ca** die (*E*)-Alkenylboronsäurederivate **cis-66ec**, **trans-66ec**

bzw. **trans-66fc** synthetisiert werden. Bei der dafür erforderlichen Hydroborierungsreaktion muss die vorhandene Methylesterfunktion des eingesetzten Nipecotinsäurederivats toleriert werden (Tab. 14).

Tab. 14: Hydroborierung von 4-alkinylsubstituierten *N*-Methylnipecotinsäurederivaten



Eintrag	Edukt ^a	n	Pinakolboran (Äquiv.)	Temp (°C)	Dauer (h)	Produkt	Ausbeute (%)
1	trans-66ba	1	1.05	60	16	trans-66ec	(46) ^b
2	trans-66ba	1	1.1	20	25	trans-66ec	81
3	cis-66ba	1	1.1	20	25	cis-66ec	84
4	trans-66ca	2	1.1	20	25	trans-66fc	81

a) alle Reaktion mit 0.1 Äquiv. Cp_2ZrHCl und 0.1 Äquiv. Triethylamin durchgeführt; b) Produktanteile bestimmt aus dem ^1H NMR-Spektrum einer Probe des Rohprodukts, nicht isoliert.

In Anlehnung an das Verfahren von Wang et al.^[186] wurde in einem ersten Ansatz das entschützte terminale Alkin **trans-66ba** mit 1.05 Äquivalenten Pinakolboran gefolgt von jeweils 0.1 Äquivalenten Triethylamin und Bis(cyclopentadienyl)zirconiumchlorhydrid (Schwartz-Reagenz) versetzt. Die Reaktion wurde unter Lichtausschluss für 16 h bei 60 °C gerührt, bevor sie durch Zugabe von *n*-Hexan gequenchet und der Ansatz über Kieselgel filtriert wurde. Aus dem ^1H NMR-Spektrum einer Probe ließ sich ableiten, dass eine Mischung mehrerer Produkte entstanden war. Dabei lag das Hydroborierungsprodukt **trans-66ec** mit dem Edukt **trans-66ba** und dem Deboronierungsprodukt **trans-66ea** in etwa im Verhältnis 1:1:0.2 vor (Tab. 14, Eintrag 1).

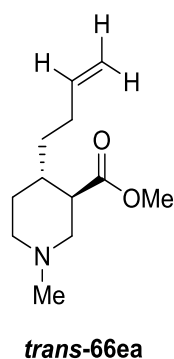


Abb. 18: Deboronierungsprodukt

Aufgrund der Beobachtung, dass das Deboronierungsprodukt gebildet wurde (Abb. 18), entschloss ich mich, die Reaktion bei Raumtemperatur durchzuführen.

Entsprechend wurde das Alkin ***trans*-66ba** unter Argon mit 1.1 Äquivalenten Pinakolboran gefolgt von 0.1 Äquivalenten Schwartz-Reagenz und 0.1 Äquivalenten Triethylamin versetzt und vor Licht geschützt über 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Produkts erfolgte mittels Säulenchromatographie über Aluminiumoxid (Brockmann Stufe 1) mit einem Gemisch aus CH₂Cl₂/*n*-Pentan (10:1) als Fließmittel. Das Hydroborierungsprodukt ***trans*-66ec** wurde so mit einer Ausbeute von 81% erhalten (Tab. 14, Eintrag 2). Durch Senkung der Reaktionstemperatur konnte die Deboronierung komplett zurückgedrängt werden.

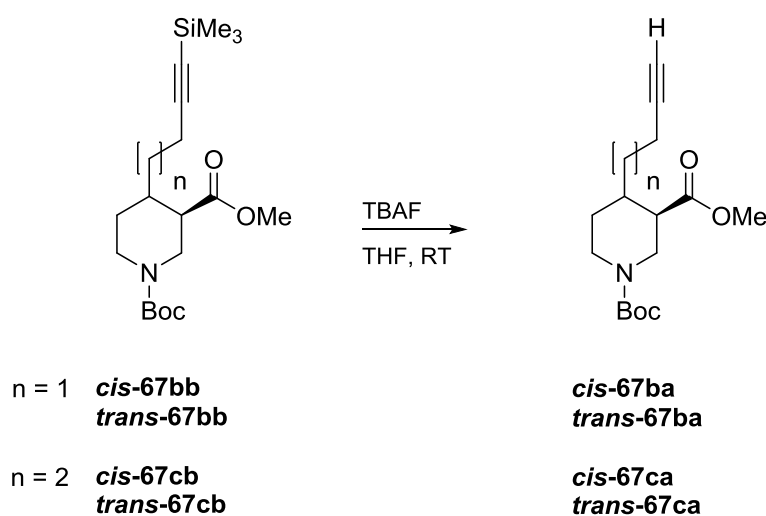
Das *cis*-Diastereomer ***cis*-66ba** mit gleicher Kettenlänge wurde in analoger Weise umgesetzt und lieferte das gewünschte Hydroborierungsprodukt ***cis*-66ec** mit einer isolierten Ausbeute von 84% (Tab. 14, Eintrag 3).

Das *trans*-Diastereomer mit C5-Seitenkette ***trans*-66ca** lieferte unter gleichen Bedingungen das Hydroborierungsprodukt ***trans*-66fc** in 81% Ausbeute (Tab. 14, Eintrag 4).

3.3.3 Abspaltung der TMS-Schutzgruppe von der terminalen Alkinfunktion 4-substituierter *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate

Die bei den in Kapitel 3.1.5 beschriebenen Michael-Additionen entstandenen Diastereomere **cis-67bb** und **trans-67bb** sowie **cis-67cb** und **trans-67cb** wurden als diastereomerenreine Edukte für die Abspaltung der TMS-Schutzgruppe verwendet werden (Tab. 14).

Tab. 15: Desilylierung der terminalen Alkinfunktion von 4-substituierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivaten



Eintrag	Edukt	n	TBAF (Äquiv.)	Dauer (h)	Produkt	Ausbeute (%)
1	cis-67bb	1	1.1	2.5	cis-67ba/trans-67ba	83 ^a
2	trans-67bb	1	1.1	2.5	trans-67ba	69
3	cis-67cb	2	1.5	4	cis-67ca/trans-67ca	74 ^b
4	trans-67cb	2	1.5	4	trans-67ca	83

a) 44% **trans-67ba** isoliert; b) 44% **trans-67ca** isoliert

In Analogie zu den zuvor in Kap. 3.3.1. beschriebenen Bedingungen für die Desilylierung der *N*-Methyl-Derivate **cis-66bb**, **trans-66bb** und **cis-66cb** wurde das *cis*-Diastereomer **cis-67bb** bei 0 °C mit 1.1 Äquivalenten TBAF versetzt und bei Raumtemperatur für 2.5 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde ein Gemisch der entschützten terminalen Alkine **cis-67ba** und **trans-67ba** in einer Gesamtausbeute von 83% erhalten (Tab. 15, Eintrag 1). Das eingesetzte TMS-geschützte *cis*-Diastereomer **cis-67bb** oder sein Produkt **cis-67ba** sind während der Reaktion teilweise zum thermodynamisch stabileren Alkin mit *trans*-Konfiguration **trans-67ba** epimerisiert. Die entschützten

terminalen Alkine **cis-67ba** und **trans-67ba** ließen sich mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel sehr gut trennen. Hierzu verwendete ich eine Mischung von 0.75 bis 1.5% Ethylacetat in Dichlormethan als Fließmittel. Wie zuvor erwähnt besteht der Vorteil der *N*-Boc-geschützten Derivate darin, dass dem Fließmittel kein Triethylamin zur Desaktivierung des Silicagels zugesetzt werden muss und sich die Diastereomere besser voneinander trennen lassen.

Das *trans*-Diastereomer mit Butinylspacer **trans-67bb** lieferte unter den gleichen Bedingungen das entschützte terminale Alkin **trans-67ba** mit einer isolierten Ausbeute von 69% (Tab. 15, Eintrag 2). In diesem Fall war keine Epimerisierung zu beobachten.

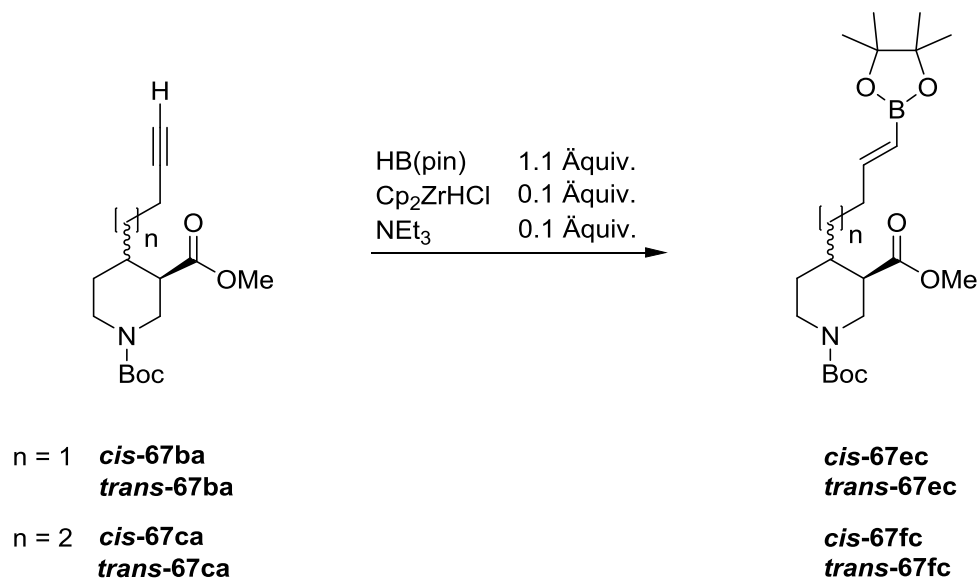
In der Hoffnung die Ausbeute zu erhöhen, wurden die TBAF-Äquivalente auf 1.5 erhöht. Die Umsetzung des *cis*-Diastereomers **cis-67cb**, das einen Pentinylspacer trägt, war nach 4 h beendet. Dabei konnte eine Mischung an desilylierten Reaktionsprodukten **cis-67ca/trans-67ca** in 74% Ausbeute erhalten werden (Tab.15, Eintrag 3). Wie zuvor bei dem kettenkürzeren *cis*-Diastereomer **cis-67bb** kam es auch bei dieser Reaktion zur teilweisen Epimerisierung zum thermodynamisch stabileren *trans*-Diastereomer **trans-67ca**.

In analoger Weise wurde die Abspaltung der TMS-Schutzgruppe vom *trans*-Diastereomer **trans-67cb** durchgeführt. Das gewünschte Produkt **trans-67ca** konnte, ohne dass eine Epimerisierung erkennbar war, in 83% isolierter Ausbeute erhalten werden (Tab. 15, Eintrag 4).

3.3.4 Hydroborierung der 4-alkinylsubstituierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate

In Anlehnung an die Bedingungen, sich zuvor bei der in Kapitel 3.3.2 beschriebenen Hydroborierung der *N*-Methylderivate als geeignet erwiesen hatten, wurde zunächst das *trans*-Diastereomer mit ω -Butinylrest ***trans*-67ba** hydroboriert. Nach 23 h wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels ^1H NMR-Spektroskopie analysiert. Die Auswertung dieses NMR-Spektrums zeigte, dass sich ca. 81% ***trans*-67ec** gebildet hatten, ca. 16% des Alkins ***trans*-67ba** nicht umgesetzt worden waren und zudem geringe Mengen Deboronierungsprodukt (3%) entstanden waren. (Tab. 16, Eintrag 1). Als Nächstes versuchte ich durch Zugabe von 1.1 Äquivalenten Triethylamin ähnliche basische Bedingungen wie bei den Umsetzungen der analogen *N*-Methylderivate zu erzeugen. Die Hydroborierung von ***cis*-67ba** mit 1.1 Äquivalenten Pinacolboran in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Schwartz-Reagenz wurde nach 25 Stunden bei Raumtemperatur beendet und das Produkt mittels ^1H NMR-Spektroskopie untersucht. Wiederum waren in etwa 16% des Alkins nicht umgesetzt und die Menge an Deboronierungsprodukt war auf 5% gestiegen (Tab. 16, Eintrag 2).

Daraufhin wurde die Reaktionstemperatur geringfügig auf 40 °C erhöht, um die Reaktion zu beschleunigen. Mit 1.1 Äquivalenten Pinacolboran, 0.1 Äquivalenten Schwartz-Reagenz und 0.1 Äquivalenten Triethylamin war bei der Umsetzung von ***trans*-67ba** nach 20 h laut ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts ebenfalls nur etwa 80% Hydroborierungsprodukt gebildet worden. Der Anteil an Deboronierungsprodukt lag wie bei der analogen Umsetzung bei 20 °C (siehe Tab. 16, Eintrag 1) bei nur 3%. Die darauffolgende Reinigung über Säulenchromatographie lieferte das gewünschte Hydroborierungsprodukt ***trans*-67ec** in 60% Ausbeute (Tab. 16, Eintrag 3).

Tab. 16: Hydroborierung von 4-alkinylsubstituierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivaten

Eintrag	Edukt	n	Temp (°C)	Dauer (h)	Produktanteile ^{b,c} (%)	Produkt	Ausbeute (%)
1	trans-67ba^a	1	20	23	trans-67ec:trans-67ba: trans-67ea 81:16:3	trans-67ec	(81) ^b
2	cis-67ba	1	20	23	cis-67ec:cis-67ba: cis-67ea 79:16:5	cis-67ec	(79) ^{b,d}
3	trans-67ba^a	1	40	20	trans-67ec:trans-67ba: trans-67ea 80:18:2	trans-67ec	60 ^e
4	cis-67ba^a	1	40	23	cis-67ec:cis-67ba: cis-67ea 92:6:2	cis-67ec	73 ^e
5	cis-67ca^a	2	40	24	cis-67fc:cis-67ca: cis-67fa 93:4:3	cis-67fc	89 ^e
6	trans-67ca^a	2	40	23	trans-67fc:trans-67ca: trans-67fa 92:5:3	trans-67fc	76 ^e

a) Reaktion mit 1.1 Äquiv. Pinakolboran, 0.1 Äquiv. Cp_2ZrHCl und 0.1 Äquiv. Triethylamin durchgeführt. b) Produktanteile bestimmt aus dem ^1H NMR-Spektrum einer Probe des Rohprodukts normiert auf das Integral eines olefinischen Protons.

c) 67ea bzw. 67fa = Deboronierungsprodukte. d) 1.1 Äquivalente NEt_3 verwendet. e) isolierte Ausbeute

Die Hydroborierung des *cis*-Diastereomers ***cis*-67ba** wurde ebenfalls bei 40 °C durchgeführt, allerdings erst nach 23 h beendet. Dadurch konnte, wie die Auswertung des ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts anzeigte, etwa 92% des Alkins ***cis*-67ba** zum gewünschten Hydroborierungsprodukt ***cis*-67ec** umgesetzt werden bei nur 2% Deboronierungsprodukt. Nach Säulenchromatographie wurden 73% von ***cis*-67ec** isoliert (Tab. 16, Eintrag 4).

Die Hydroborierungsreaktion des *cis*-Diastereomers mit einer Seitenkette von fünf C-Atomen ***cis*-67ca** wurde daraufhin erst nach 24 h bei 40 °C beendet. Hierbei lag der Anteil des Hydroborierungsprodukt ***cis*-67fc** gemäß ¹H NMR des Rohprodukts bei 93%. Nach Reinigung über Aluminiumoxid (Brockmann Stufe 1) konnten 89% des gewünschten Produkts isoliert werden ***cis*-67fc** (Tab. 16, Eintrag 5).

In analoger Weise wurde auch das *trans*-Diastereomer mit einer Seitenkette von fünf C-Atomen ***trans*-67ca** umgesetzt und nach Säulenchromatographie konnten 76% des Hydroborierungsprodukts ***trans*-67fc** erhalten werden (Tab. 16, Eintrag 6).

Die gesteigerte Reaktionstemperatur erwies sich als geeignet, um das Startmaterial vollständiger umzusetzen, da dadurch die sich während der Reaktion bildende hochviskose Reaktionsmischung besser gerührt werden konnte. Die Diskrepanz zwischen den aus dem ¹H NMR-Spektren der Rohprodukte ermittelten Anteile an Hydroborierungsprodukt und den isolierten Ausbeuten ist unter anderem auf Verluste bei der Säulenchromatographie zurückzuführen.

3.3.5 Suzuki-Miyaura-Reaktion

Die Suzuki-Miyaura-Reaktion ist eine der am häufigsten angewendeten übergangsmetallkatalysierten Methoden zur Bildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Sie beschreibt die Kupplung von Boronsäure-, Boronsäureester- oder Trifluoroboronat-Derivaten mit organischen Halogenverbindungen bzw. Triflaten. Am häufigsten finden die Kupplungen Verwendung zur Bindungsknüpfung zwischen sp^2 -hybridisierten Boronsäurederivaten mit Aryl- und Alkenylhalogeniden bzw. -triflaten.^[180]

Die Vorteile der Suzuki-Miyaura-Reaktion sind die milden Bedingungen, unter denen die Reaktion ablaufen kann, die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, die kommerzielle Verfügbarkeit sowie die Stabilität der Boronsäurederivate gegenüber Hitze, Sauerstoff und Wasser. Zudem können Bor-enhaltende Nebenprodukte gut von der Reaktionsmischung abgetrennt werden.^[187]

Die Suzuki-Miyaura Kupplung läuft wie andere Kreuzkupplungen auch über einen mehrstufigen Katalysezyklus ab (Abb. 19).^[188] Der erste Schritt ist die oxidative Addition eines Arylhalogenids an einen Palladium(0)-Komplex unter Bildung eines Arylpalladium(II)-halogenid-Intermediats.

Der zweite Schritt im Zyklus beschreibt die Transmetallierung. Dabei wird der organische Rest des Boronsäurederivats auf die Arylpalladium(II)-halogenid-Spezies übertragen.

Im dritten Schritt des Katalysezyklus erfolgt die reduktive Eliminierung. Dabei wird eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff Einfachbindung zwischen den beiden an das Palladium koordinierten Resten gebildet und das Palladium als Palladium(0)-Komplex in seiner ursprünglichen Form regeneriert.

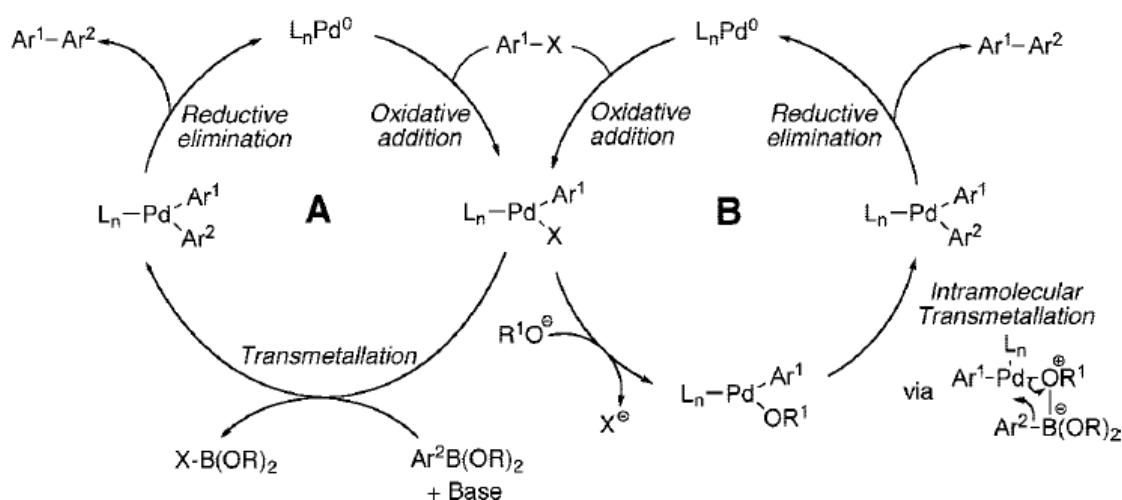


Abb. 19: Allgemeiner Katalysezyklus für Suzuki-Miyaura-Kupplungen^[189]

Oxidative Addition:

Die Oxidative Addition ist häufig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Suzuki-Miyaura-Reaktion. Die hohe Bindungsenergie z.B. der C-Cl-Bindung im Vergleich zur C-Br oder C-I Bindung erschwert in diesem Fall die oxidative Addition, weshalb man die relative Neigung zur oxidativen Addition mit sinkender Reihenfolge wie folgt einordnen kann:^[190] $I > OTf > Br \gg Cl$

Arylhalogenide, die zudem durch benachbarte elektronenziehende Gruppen aktiviert werden, sind reaktiver in der oxidativen Addition als solche mit elektronenschiebenden Gruppen.

Transmetallierung:

Im Gegensatz zur oxidativen Addition und der reduktiven Eliminierung ist die Transmetallierung weniger gut erforscht. Die Funktion der Base in Suzuki-Miyaura-Reaktionen ist es, die üblicherweise langsame Transmetallierung zu beschleunigen. Dabei können verschiedene Prozesse bei der Übertragung des organischen Rests von dem Boronsäurederivat an das $Ar^1-Pd(II)-X$ -Intermediat ablaufen.

Zum einen kann die Base zur Bildung eines vierfach koordinierten Boron-„ate“-komplexes dienen, dessen gesteigerte Nukleophilie zur Übertragung der organischen Rests auf das Palladium-(II)-Intermediate führt.^[191] Zum anderen ist auch beschrieben, dass die Base R^1O^- am $Ar^1-Pd(II)-X$ angreifen kann und einen Liganden X verdrängt. Das so gebildete $Ar^1-PdL_n(II)-OR$ -Intermediat, auch als Oxo-Palladiumkomplex bezeichnet, kann dann mit dem Boronsäurederivat reagieren, und der organische Rest wird vom Bor aufs Palladium übertragen (siehe Abb. 19, B).^[192] Die hohe Reaktivität der $Ar^1-PdL_n(II)-OR^1$ -Spezies liegt an der hohen Basizität der Pd-O-Spezies und dem starken Bedürfnis des Bor-Zentrums eine Bindung mit Sauerstoff auszubilden.^[190]

Welcher Prozess bei der Transmetallierung abläuft, hängt von den jeweiligen Reaktionsbedingungen und der verwendeten Boronsäurespezies ab.

Einfluss der Base und von Wasser

Kreuzkupplungen von Organoboronsäurederivaten mit organischen Halogeniden oder Triflaten benötigen eine negativ geladene Base. Viele organische Verbindungen sind empfindlich gegenüber Basen. Als unerwünschte Nebenreaktionen tritt dabei z. B. die Hydrolyse der Esterfunktion bzw. die Racemisierung optisch aktiver Verbindungen auf.^[190] Durch geeignete Wahl von Base und Lösungsmittel können jedoch auch mit empfindlichen Substraten gute Ausbeuten erzielt werden.

Welche Base geeignet ist muss allerdings empirisch ermittelt werden, da bisher für die Wahl der Base keine generellen Regeln bekannt sind.^[189] Kreuzkupplungen von Alkenylboronsäuren benötigen stärkere Basen als solche mit Arylboronsäuren.

Dabei gilt die Reihenfolge:^[193] $\text{K}_2\text{CO}_3 < \text{K}_3\text{PO}_4 < \text{KOH} < \text{Ag}_2\text{O}$

Über 50 Prozent der Suzuki-Miyaura-Reaktion in der Literatur werden in einem Zweiphasensystem mit wässriger Komponente durchgeführt. Das Zweiphasensystem entsteht leicht durch Zugabe einer anorganischen Base zu einem ursprünglich homogenen organisch-wässrigen-Lösemittelgemisch.^[180] Obwohl wasserfreie anorganische Basen die Reaktion als Suspension in organischen Lösungsmitteln vermitteln, ist die Anwesenheit von Wasser zu bevorzugen, da dadurch die Reaktion stark beschleunigt wird. Das Zweiphasen-System erscheint optimal, um den Oxo-Palladium-Weg der Transmetallierung von Boronsäuren zu ermöglichen, da die Anhäufung der Trihydroxoboronat-Spezies in der organischen Phase limitiert wird, aber die Bildung des Oxo-Palladium-Intermediats durch Phasentransfer des Hydroxidions erleichtert wird.^[189]

Die Wahl einer geeigneten Base hat teilweise einen größeren Einfluss auf den Verlauf der Reaktion als die Wahl des Palladium-Katalysators, da eine saubere Transmetallierung oft kritisch ist für Derivate mit niedriger Nukleophilie.

Palladiumkatalysator-Ligand-Systeme:

Eine Vielzahl an Palladium(0)-Katalysatoren oder Vorstufen davon, sogenannte „Pre-Catalysts“, können für die Suzuki-Miyaura-Kupplung verwendet werden.

Verschiedene Phosphinliganden können effektiv die Palladium(0)-Spezies stabilisieren. Die Stöchiometrie des Phosphins zum Palladium, der sterische Anspruch und die elektronenschiebenden Eigenschaften der Phosphinliganden verändern die Reaktivität des Katalysators hinsichtlich der oxidativen Addition, Transmetallierung und reduktiven Eliminierung. Die Verwendung von elektronenreichen und sterisch anspruchsvollen Phosphinen zeigt dabei erhöhte Raten der oxidativen Addition und der reduktiven Eliminierung.^[189]

3.3.5.1 Suzuki-Miyaura-Kupplung mit [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)

Wie zuvor erwähnt, wird für Kupplungen zwischen 1-Alkenylborderivaten mit 1-Alkenylhalogeniden eine relativ starke Base in Gegenwart eines Palladium/Phosphin-Katalysators benötigt. Durch Verwendung eines reaktiveren Katalysators, der die Transmetallierung und reduktive Eliminierung beschleunigt, kann die Notwendigkeit einer starken Base minimiert werden.

Dppf [Bis(diphenylphosphino)ferrocen] als zweizähniger Phosphinligand ist bekannt dafür, dass er gute Kupplungsergebnisse mit Alkenyl- und Arylboronsäuren liefert. Dppf belegt zwei Koordinationsstellen des Palladiums. Die gebildeten Komplexe besitzen eine hohe thermische Stabilität und sind bessere Katalysatoren als Komplexe mit Triphenylphosphinen.^[190]

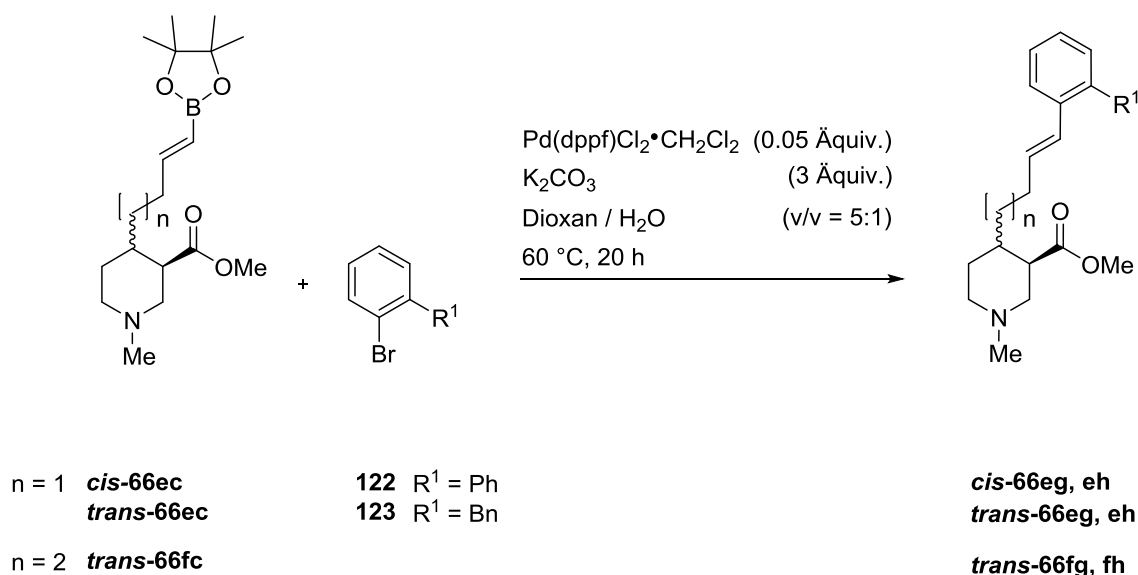
Reduktive Kupplungen verlangen dass die Liganden *cis* zueinander stehen. Die konfigurative Stabilität, die zweizählige Liganden dem Palladiumkomplex verleihen, hilft die reduktive Eliminierung zu erleichtern. Palladiumkatalysierte Kupplungen konnten durch Verwendung von Dppf signifikant erleichtert werden. Es konnte beobachtet werden, dass die Selektivität und Reaktionsrate mit größerem P-Pd-P bite-angle ansteigt, und bei dppf mit 99.1° ein Optimum erreicht.^{[194] [195]}

3.3.5.1.1 Suzuki-Miyaura-Kupplung von 4-substituierten *N*-Methylnipecotinsäurederivaten mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion

Die im Kapitel 3.3.2 beschriebene lineare Syntheseroute liefert (*E*)-Vinylboronsäurepinakolate mit verschiedenen Kettenlängen. In der Folge sollten damit Suzuki-Miyaura-Reaktionen mit Arylhalogeniden durchgeführt werden.

Im Arbeitskreis hat sich die Verwendung von Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ bereits als geeignet erwiesen, um Vinylboronsäurederivate mit verschiedenen Arylbromiden zu kuppeln^[196]. In Anlehnung daran sollten nun Nipecotinsäurederivate, die in 4-Position eine Vinylboronsäureesterfunktion tragen, gekuppelt werden.

Tab. 17: Suzuki-Miyaura Kupplung von 4-substituierten *N*-Methylnipecotinsäurederivaten mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion



Eintrag	Edukt	n	Elektrophil	(Äquiv.)	Produkt	R^1	Ausbeute (%)
1	<i>trans</i> -66ec	1	122	1.0	<i>trans</i> -66eg	Ph	48
2	<i>trans</i> -66ec	1	122	1.4	<i>trans</i> -66eg	Ph	84
3	<i>trans</i> -66ec	1	123	1.1	<i>trans</i> -66eh	Bn	86
4	<i>cis</i> -66ec	1	122	1.4	<i>cis</i> -66eg	Ph	70
5	<i>cis</i> -66ec	1	123	1.1	<i>cis</i> -66eh	Bn	57
6	<i>trans</i> -66fc	2	122	1.4	<i>trans</i> -66fg	Ph	82
7	<i>trans</i> -66fc	2	123	1.1	<i>trans</i> -66fh	Bn	87

a) alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre mit 5 Mol-% $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 3.0 Äquiv. K_2CO_3 im Dioxan-Wasser-Gemisch 5:1 für 20 h bei 60 °C gerührt.

Hierzu wurden in einem 5 mL Schlenkkolben unter Argonatmosphäre das Hydroborierungsprodukt *cis*-66ec, *trans*-66ec oder *trans*-66fc in Dioxan-Wasser im Verhältnis 5 zu 1 gelöst. Zu dieser Lösung wurden nacheinander 3 Äquivalente wasserfreies Kaliumcarbonat, das Elektrophil und 5-Mol-% 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid-Dichlormethan-Komplex gegeben, bevor das Reaktionsgemisch auf 60 °C aufgeheizt wurde. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und nach etwa 20 h bei 60 °C abgekühlt und durch Zugabe von

Phosphatpuffer pH 7 gequenchet. Die Reaktionsmischung wurde je dreimal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert und nach Trocknung der organische Phase über Magnesiumsulfat und Verdampfen des Lösemittels wurde das Rohprodukt in Form eines Öls erhalten. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie über Kieselgel.

In einem ersten Versuch wurde das Boronsäurederivat **trans-66ec** mit 1.0 Äquivalenten 2-Brombiphenyl (**122**) umgesetzt. Die isolierte Ausbeute an **trans-66eg** betrug jedoch nur 48% (Tab.17, Eintrag 1).

Daraufhin wurde der Überschuss an Arylbromid erhöht. Mit 1.4 Äquivalenten 2-Brombiphenyl (**122**) konnte das Edukt **trans-66ec** mit 84% iger Ausbeute zum gewünschten Kupplungsprodukt **trans-66eg** umgesetzt werden (Tab. 17, Eintrag 2).

Die Kupplung mit 1-Benzyl-2-brombenzol (**123**) verlief erstaunlicherweise bereits mit 1.1 Äquivalenten mit sehr guten Ausbeuten. So konnte das Edukt **trans-66ec** mit einer Ausbeute von 86% zum Kupplungsprodukt **trans-66eh** umgesetzt werden (Tab. 17, Eintrag 3). Ein Grund hierfür könnte die geringere sterische Hinderung des Arylbromids **123** in der ortho-Position sein, wodurch die oxidative Addition, im Vergleich zum 2-Brombiphenyl (**122**), erleichtert wird.

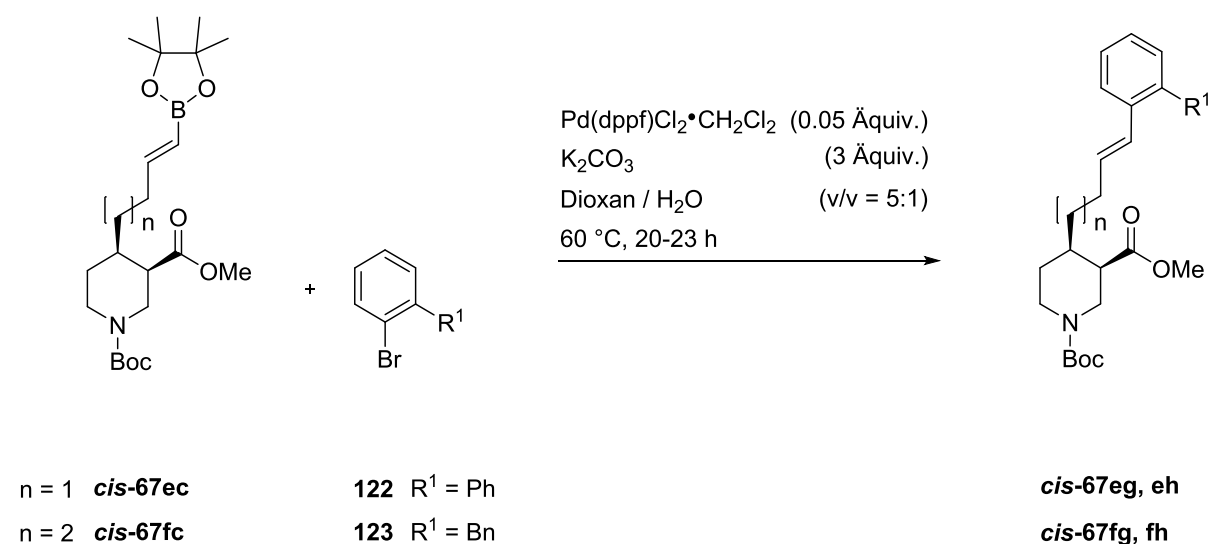
Exemplarisch wurden die Kupplungen von 2-Brombiphenyl (**122**) und 1-Benzyl-2-brombenzol (**123**) auch mit dem *cis*-Diastereomer des Hydroborierungsproduktes **cis-66ec**, welches ebenfalls eine Kettenlänge von vier Kohlenstoffatomen besitzt, durchgeführt. Die isolierte Ausbeute an **cis-66eg** betrug dabei 70% (Tab. 17, Eintrag 4) und von **cis-66eh** wurden 57% erhalten (Tab. 17, Eintrag 5).

Die Produkte mit einer Kettenlänge von 5 C-Atomen wurden nur mit *trans*-Konfiguration hergestellt. Die Kupplung von **trans-66fc** mit 1.4 Äquivalenten **122** lieferte **trans-66fg** in 82% isolierter Ausbeute (Tab. 17, Eintrag 6). Mit 1.1 Äquivalenten **123** konnte aus **trans-66fc** das Kupplungsprodukt **trans-66fh** in 87% Ausbeute isoliert werden (Tab. 17, Eintrag 7).

3.3.5.1.2 Suzuki-Miyaura Kupplung von 4-substituierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivaten mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion

Der einfachste Weg zu den gewünschten Zielmolekülen mit sekundärer Aminfunktion erschien die direkte Kupplung der *N*-Boc-geschützten-(*E*)-Alkenylboronsäureester **cis-67ec** und **cis-67fc** mit verschiedenen Arylbromiden (**122**, **123**). Durch Hydrolyse der Carbonsäureesterfunktion nach Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe sollten sich diese auch leicht in die freien Aminosäuren überführen lassen. Hierzu wurden die gleichen Kupplungsbedingungen verwendet, die sich bereits bei den *N*-Methylderivaten (siehe Kapitel 3.3.5.1.1) als erfolgreich erwiesen hatten (Tab. 18).

Tab. 18: Suzuki-Miyaura Kupplung von 4-substituierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivaten mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion



Eintrag	Edukt	n	Elektrophil	(Äquiv.)	Temp (°C)	Dauer (h)	Produkt	R^1	Ausbeute %
1	cis-67ec	1	122	1.4	60	23	cis-67eg	Ph	73
2	cis-67ec	1	123	1.1	60	20	cis-67eh	Bn	69
3	cis-67fc	2	122	1.4	60	20	cis-67fg	Ph	62
4	cis-67fc	2	123	1.1	60	20	cis-67fh	Bn	74

Zunächst wurde das *cis*-Diastereomer **cis-67ec** mit 1.4 Äquivalenten 2-Brombiphenyl (**122**) für 23 h bei 60 °C umgesetzt. Das gewünschte Suzuki-Miyaura-Kupplungsprodukt **cis-67eg** konnte so in 73% Ausbeute erhalten werden (Tab. 18, Eintrag 1).

Wie zuvor bei den *N*-Methylderivaten (siehe Kapitel 3.3.5.1.1) wurden auch für die Kupplung von **cis-67ec** nur 1.1 Äquivalente vom 1-Benzyl-2-brombenzol (**123**) verwendet. Die Reaktion wurde nach 20 h durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 beendet. Nach Säulenchromatographie wurde das Kupplungsprodukt **cis-67eh** in einer Ausbeute von 69% gewonnen (Tab. 18, Eintrag 2).

Die Kupplung des *cis*-konfigurierten *N*-Boc-geschützten Hydroborierungsprodukts mit einer 5C-Atomen langen Seitenkette **cis-67fc** in Gegenwart von 1.4 Äquivalenten **122** wurde ebenfalls nach 20 h beendet. Im Vergleich zur Umsetzung des kettenkürzeren Hydroborierungsprodukts **cis-67ec** (siehe Tab. 18, Eintrag 1), konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **cis-67fg** nur in 62% Ausbeute erhalten werden (Tab. 18, Eintrag 3).

Die Suzuki-Miyaura-Kupplung von 1-Benzyl-2-brombenzol (**123**) mit **cis-67fc** verlief in vergleichbarer Weise wie beim kettenkürzeren Derivat **cis-67ec** (siehe Tab. 18, Eintrag 2). Das Kupplungsprodukt **cis-67fh** wurde nach 20-stündiger Reaktion in 74% Ausbeute erhalten (Tab. 18, Eintrag 4).

3.3.5.2 Optimierung der Kupplungsbedingungen für 4-substituierte *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-Hexenylboronsäureesterfunktion

Die über die Homologisierung der Aldehyde **cis-67af** und **trans-67af** dargestellten (*E*)-Hexenylboronsäureester **cis-67gc** und **trans-67gc** sollten analog zu den kettenkürzeren (*E*)-Vinylboronsäureesterderivaten **cis-67ec** und **cis-67fc** (siehe Tab. 18) mit Arylhalogeniden gekuppelt werden.

Die zuvor etablierten Standardbedingungen für Suzuki-Miyaura-Reaktionen, das heißt die Verwendung eines Lösungsmittelgemisch aus Dioxan/Wasser (5:1), der Einsatz von 3 Äquivalenten K₂CO₃, 1.1-1.4 Äquiv. Arylbromid und 5-mol-% Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ bei 60 °C, welche bei Vinylboronsäureestern mit einer Kettenlänge von vier bzw. fünf C-Atomen zu 62-73% an Kupplungsprodukt geführt hatten (siehe Tab. 18, Einträge 1-4), versagten bei der Umsetzung des Hexenylboronsäurederivats **cis-67gc** mit 1-Benzyl-2-brombenzol (**123**) (Tab. 19, Eintrag 1).

Um zu den entsprechenden Kupplungsprodukten zu gelangen, mussten daher alternative Bedingungen für die Suzuki-Miyaura-Reaktion gefunden werden.

In der Literatur wird häufig beschrieben, dass durch Verwendung von Aryliodiden die Rate der oxidativen Addition an den Palladiumkatalysator erhöht werden kann.^[190] Daher versuchte ich zunächst, die Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Aryliodiden durchzuführen, in der Hoffnung so das gewünschte Kupplungsprodukt zu generieren. Unter Verwendung des bewährten Katalysators $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ konnte nunmehr **cis-67gg** in 32% Ausbeute erhalten werden (Tab. 19, Eintrag 2). Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ausbeute wurde jedoch nach einem Ligand/Katalysator-System gesucht, mit dem sich bessere Ausbeuten erzielen lassen.

Buchwald et al. berichtete von einer Reihe von Dialkylbiarylphosphin-Liganden, die für eine weite Auswahl von Palladium-katalysierten C-C-, C-N- und C-O-bindungsformenden Reaktionen verwendet werden können.^[189] Neben der hohen Reaktivität ihrer Palladiumkomplexe besitzen diese Biarylphosphine weitere Eigenschaften, die sie für die organische Synthese interessant machen. Sie sind kristalline Feststoffe, stabil gegenüber Luft, besitzen ein hohes Maß an thermischer Stabilität und die Reaktionen, in denen sie Verwendung finden, sind leicht durchzuführen und benötigen keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. eine Glove-Box. Die außergewöhnliche Aktivität, die von diesen Biarylphosphin-Liganden ausgeht, beruht auf den folgenden Gründen:

- a) Der hohe sterisch Anspruch und der elektronenschiebende Charakter ist wichtig für die Stabilisierung einer Monoligand-Palladium-Spezies, von der man annimmt das sie eine Schlüsselfunktion im katalytischen Zyklus hat.
- b) Die oxidative Addition von Arylhalogeniden verläuft viel schneller mit einer Monoligand-Palladium(0)-Spezies als bei höher koordinierten Spezies, aufgrund der leichteren Annäherung des Substrats ans Palladium
- c) Die Rate der reduktiven Eliminierung von $\text{LPd}(\text{Ar})\text{R}$ ist schneller als von $\text{L}_2\text{Pd}(\text{Ar})\text{R}$ -Komplexen

Ich entschloss mich daher, SPhos als elektronenreichen Liganden mit Palladium(dibenzylidenaceton) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ als Palladium(0)-Quelle für die Kupplungsreaktionen von **cis-67gc** und **trans-67gc** mit **124** und **125** zu verwenden. Als Hilfsbase hatte sich die Verwendung von Kaliumphosphat, als günstig erwiesen und sollte beibehalten werden.^[197]

Das (*E*)-Hexenylboronsäurederivat **cis-67gc** wurde zusammen mit 1 Mol-% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ sowie 4 mol-% SPhos in einem Schlenkkolben vorgelegt und in Dioxan gelöst. Anschließend wurden das Elektrophil **124** sowie die Base, K_3PO_4 , zugefügt. Mit Wasser wurde das Dioxan/Wasser Verhältnis auf 4:1 eingestellt und die Reaktionsmischung auf 60 °C aufgeheizt. Bedingt durch die verminderte Löslichkeit von Kaliumphosphat im Dioxan/Wasser-Gemisch wurden nur zwei Äquivalente an Hilfsbase verwendet. Nach 20 h wurde die Reaktion beendet und nach Reinigung durch Säulenchromatographie

konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **cis-67gg** in deutlich verbesserter Ausbeute von 63% erhalten werden (Tab. 19, Eintrag 3).

Nachdem mit zwei Äquivalenten Kaliumphosphat und 1.4 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**125**) bereits 63% an **cis-67gg** erhalten wurden (siehe Tab. 19, Eintrag 3), sollten nun drei Äquivalente K_3PO_4 eingesetzt werden. Hierzu wurde ein Lösemittelgemisch aus zwei Teilen Dioxan und einem Teil Wasser verwendet, um bei gleichbleibender Konzentration eine vollständige Auflösung der Base zu gewährleisten. Die Reaktion von **cis-67gc** mit 1.4 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) war bereits nach 9.5 h bei 60 °C beendet und lieferte das gewünschte Produkt **cis-67gg** in verbesserter Ausbeute von 73% (Tab. 19, Eintrag 4).

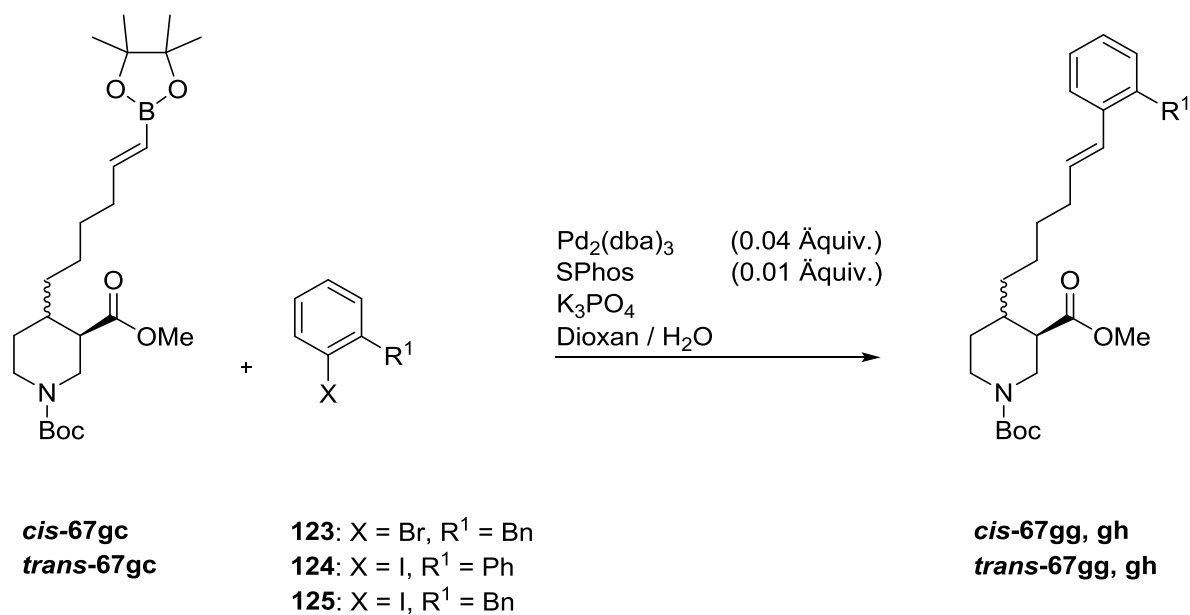
Bei der Umsetzung von **cis-67gc** mit 1.1 Äquivalenten 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) als Elektrophil konnten bei Verwendung von 3 Äquivalenten Kaliumphosphat im Dioxan/Wasser-Gemisch 2:1 nur 60% an **cis-67gh** erhalten werden (Tab. 19, Eintrag 5).

Daraufhin entschloss ich mich, die Äquivalente des Elektrophils **125** von 1.1 Äquiv. auf 1.4 Äquiv. zu erhöhen, da diese Menge an Elektrophil bei den Kupplungen mit 2-Iodbiphenyl (**124**) unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen zu besseren Ausbeuten geführt hatte (Vergleiche Tab. 19, Eintrag 4 mit Eintrag 5).

Die Umsetzung von **cis-67gc** mit 1.4 Äquiv. 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) in Gegenwart von 3 Äquiv. Kaliumphosphat in Dioxan/Wasser 2:1 lieferten das gewünschte Kupplungsprodukt **cis-67gh** in sehr guten 89% Ausbeute (Tab. 19, Eintrag 6).

Diese optimierten Bedingungen wurden in der Folge auch für die Kupplungen des (*E*)-Hexenylboronsäurederivats mit *trans*-Konfiguration, **trans-67gc**, angewendet. Hierbei lieferten 1.4 Äquivalente von 2-Iodbiphenyl (**124**) das entsprechende Kupplungsprodukt **trans-67gg** in 77% Ausbeute (Tab. 19, Eintrag 7). Die Kupplung von **trans-67gc** mit 1.4 Äquivalenten 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) konnte das entsprechende Suzuki-Miyaura-Reaktionsprodukt **trans-67gh** mit einer sehr guten Ausbeute von 95% erzeugen (Tab. 19, Eintrag 8).

Der Wechsel des Katalysators von $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ zu $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ /SPhos hat in Kombination mit der Verwendung von Aryliodiden zu geeigneten Kupplungsbedingungen für die (*E*)-Hexenylboronsäureesterderivate geführt. Dabei erwies sich die Verwendung von 3 Äquivalenten an Kaliumphosphat in Dioxan/Wasser (2:1) als optimal.

Tab. 19: Suzuki-Miyaura-Kupplung 4-substituierter *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-Hexenylboronsäureesterfunktion

Nr	Edukt ^a	Elektrophil (Äquiv.)	Pd-Kat (Mol-%)	SPhos (Mol-%)	Base (Äquiv.)	Dioxan/ H ₂ O	Dauer (h)	R ¹	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>cis</i> -67gc	123 1.1	Pd(dppf) ₂ Cl ₂ (5%)	-	K ₂ CO ₃ 3	5/1	16	Bn	<i>cis</i> -67gh	0
2	<i>cis</i> -67gc	124 1.4	Pd(dppf) ₂ Cl ₂ (5%)	-	K ₂ CO ₃ 3	5/1	20	Ph	<i>cis</i> -67gg	32
3	<i>cis</i> -67gc	124 1.4	Pd ₂ (dba) ₃ (1%)	4%	K ₃ PO ₄ 2	4/1	20	Ph	<i>cis</i> -67gg	63
4	<i>cis</i> -67gc	124 1.4	Pd ₂ (dba) ₃ (1%)	4%	K ₃ PO ₄ 3	2/1	9.5	Ph	<i>cis</i> -67gg	73
5	<i>cis</i> -67gc	125 1.1	Pd ₂ (dba) ₃ (1%)	4%	K ₃ PO ₄ 3	2/1	13	Bn	<i>cis</i> -67gh	60
6	<i>cis</i> -67gc	125 1.4	Pd ₂ (dba) ₃ (1%)	4%	K ₃ PO ₄ 3	2/1	10	Bn	<i>cis</i> -67gh	89
7	<i>trans</i> -67gc	124 1.4	Pd ₂ (dba) ₃ (1%)	4%	K ₃ PO ₄ 3	2/1	10	Ph	<i>trans</i> -67gg	77
8	<i>trans</i> -67gc	125 1.4	Pd ₂ (dba) ₃ (1%)	4%	K ₃ PO ₄ 3	2/1	10	Bn	<i>trans</i> -67gh	95

a) alle Reaktionen wurden bei 60 °C durchgeführt.

3.3.5.3 Anwendung der optimierten Kupplungsbedingungen für 4-substituierte *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-Butenyl- und (*E*)-Pentenylboronsäureesterfunktion

Wie zuvor beschrieben erwiesen sich die (*E*)-Hexenylboronsäurederivate **cis-67gc** und **trans-67gc** als deutlich reaktionsträger als vergleichbare Hydroborierungsprodukte mit C4- bzw. C5-Linker zwischen der Nipecotinsäure- und der Boronsäureeinheit. Bereits der Wechsel von Arylbromiden zu Aryliodiden bewirkte eine deutliche Steigerung der Kupplungsneigung. Durch den Wechsel des Katalysators, sowie geringfügiger Optimierung der Kupplungsbedingungen konnten letztlich gute Ausbeuten an Suzuki-Miyaura-Produkten erzielt werden. In der Folge sollte untersucht werden ob sich diese Bedingungen auch auf 4-substituierte *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-Butenyl- und (*E*)-Pentenylboronsäureesterfunktion übertragen lassen (Tab. 20).

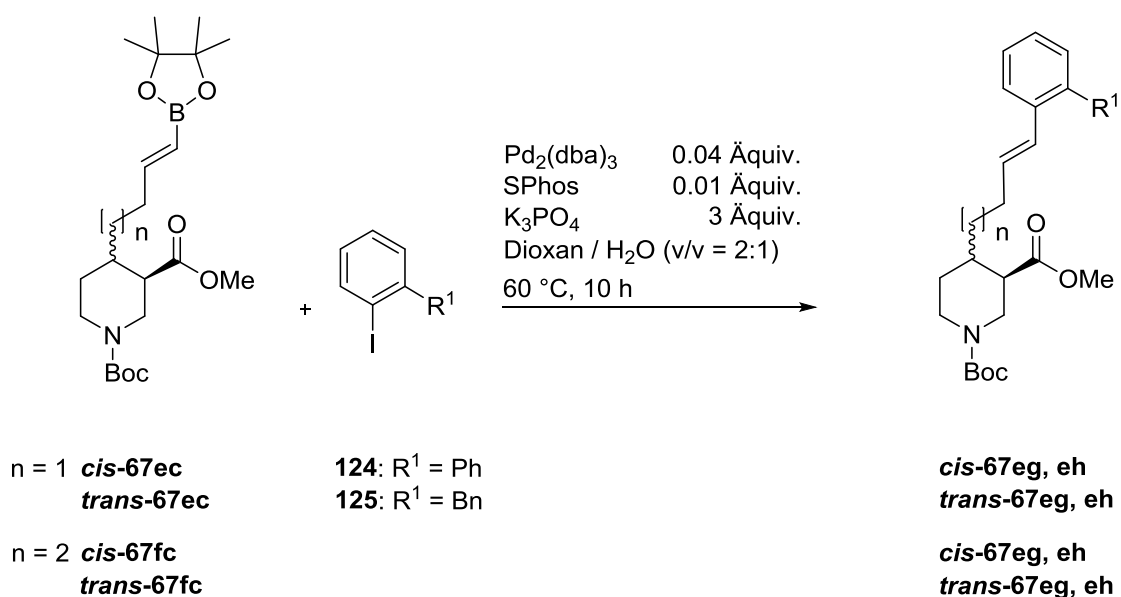
Zunächst wurde das *cis*-Diastereomer des (*E*)-Butenylboronsäurederivats **cis-67ec** mit 1.4 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) für 9.5 h bei 60 °C reagieren gelassen. Das gewünschte Suzuki-Miyaura-Kupplungsprodukt **cis-67eg** konnte so in 83% Ausbeute erhalten werden (Tab. 20, Eintrag 1). Als Nächstes wurde **cis-67ec** mit 1.4 Äquivalenten vom 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 9 h 45 min durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 beendet. Nach Säulenchromatographie wurde das Kupplungsprodukt **cis-67eh** jedoch nur mit einer isolierten Ausbeute von 59% gewonnen (Tab. 20, Eintrag 2).

Das *trans*-Diastereomer des (*E*)-Butenylboronsäurederivats **trans-67ec** wurde in analoger Weise mit den Aryliodiden umgesetzt. Dabei lieferte die Suzuki-Miyaura-Reaktion von **trans-67ec** mit 1.4 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) das gewünschte Produkt **trans-67eg** in 84% Ausbeute (Tab. 20, Eintrag 3). In gleicher Weise wurde **trans-67ec** mit 1.4 Äquivalente vom 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) umgesetzt, jedoch wurde das gewünschte Kupplungsprodukt **trans-67eh** hierbei lediglich in 60% Ausbeute erhalten (Tab. 20, Eintrag 4).

Die (*E*)-Pentenylboronsäurederivate **cis-67fc** und **trans-67fc**, die einen um eine Methyleinheit längeren Linker zwischen der Nipecotinsäure- und der Boronsäureeinheit tragen wurden in gleicher Weise umgesetzt. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion des *cis*-konfigurierten Diastereomers **cis-67fc** mit 1.4 Äquivalenten **124** lieferte das Kupplungsprodukt **cis-67fg** in 78% Ausbeute (Tab. 20, Eintrag 5). Bei Verwendung von 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) als elektrophilem Reaktionspartner verlief die Kupplung mit **cis-67fc** unter Bildung von **cis-67fh** mit lediglich 61% Ausbeute (Tab. 20, Eintrag 6).

Die Umsetzung des *trans*-Diastereomers **trans-67fc** mit 1.4 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) war ebenfalls nach 9.5 Stunden beendet und lieferte das Kupplungsprodukt **trans-67fg** in 80% Ausbeute (Tab. 20, Eintrag 7). Die Bildung von **trans-67fh** verlief unter Verwendung von 1.4 Äquivalenten 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) wiederum mit etwas schlechterer Ausbeute von 60% (Tab. 20, Eintrag 8).

Tab. 20: Suzuki-Miyaura-Kupplung 4-substituierter *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion



Eintrag	Edukt	n	Elektrophil	(Äquiv.)	Produkt	R^1	Ausbeute (%)
1	<i>cis</i> -67ec	1	125	1.4	<i>cis</i> -67eh	Ph	83
2	<i>cis</i> -67ec	1	125	1.4	<i>cis</i> -67eh	Bn	59
3	<i>trans</i> -67ec	1	124	1.4	<i>trans</i> -67eg	Ph	84
4	<i>trans</i> -67ec	1	125	1.4	<i>trans</i> -67eh	Bn	60
5	<i>cis</i> -67fc	2	124	1.4	<i>cis</i> -67fg	Ph	78
6	<i>cis</i> -67fc	2	125	1.4	<i>cis</i> -67fh	Bn	61
7	<i>trans</i> -67fc	2	124	1.4	<i>trans</i> -67fg	Ph	80
8	<i>trans</i> -67fc	2	125	1.4	<i>trans</i> -67fh	Bn	60

a) alle Reaktion wurden mit 1 Mol-% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 4 Mol-% SPhos, 3.0 Äquiv. K_3PO_4 im Dioxan-Wasser-Gemisch 2:1 bei 60 °C für 10 h durchgeführt.

Die erzielten Ausbeuten schienen unabhängig von der Kettenlänge des verwendeten (*E*)-Alkenylboronsäurederivats und der Konfiguration der eingesetzten Diastereomere zu sein.

3.3.5.4 Synthese von 4-substituierten Nipicotinsäurederivaten mit halogensubstituierter Biphenyleinheit durch zweifache Suzuki-Miyaura-Reaktion

Die elektronischen Eigenschaften der lipophilen Biaryleinheit in den als Zielverbindungen anvisierten Nipicotinsäurederivaten **62** können einen entscheidenden Einfluss auf deren inhibitorische Potenz haben. Um den Einfluss von elektronenschiebenden, elektronenziehenden oder von Halogenfunktionen in der Biaryleinheit untersuchen zu können, musste ein synthetischer Zugang zu den entsprechenden Verbindungen geschaffen werden. Dies könnte durch direkte Kupplung von Biarylhalogeniden, die bereits verschiedene Substituenten in einem oder in beiden Arylresten tragen, geschehen. Die Auswahl dieser Kupplungspartner ist zwecks mangelnder Verfügbarkeit allerdings limitiert und die bereits anwesenden Substituenten dürften zudem die Suzuki-Miyaura-Reaktion nicht beeinflussen.

Daher erschien mir eine andere Option als attraktiver. Dabei sollten in einer ersten Kupplungsreaktion gemischt halogenierte Phenyle zum Einsatz kommen. Die Auswahl fiel dabei auf 1-Iod-2-brombenzol (**126**), mit dem sich durch die unterschiedliche Reaktivität des Bromids gegenüber dem Iodid eine gute Selektivität für die Monoarylierung erzielen lassen sollte.

Die gewünschten Nipicotinsäurederivate wurden exemplarisch ausgehend vom (*E*)-Pentenylboronsäurederivat **trans-67fc** dargestellt. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion von **trans-67fc** mit 1.1 Äquivalenten 1-Iod-2-Brombenzol (**126**) wurde bei 50 °C in einem Dioxan-Wasser Gemisch 5:1 mit 3 Äquivalenten K₂CO₃ als Base durchgeführt (Schema 43).

Nach 21-stündiger Reaktion konnte nach Säulenchromatographie das Produkt **trans-67fi** in 69% Ausbeute erhalten werden (Schema 43). Der Reaktivitätsunterschied zwischen Iod und Brom in der Suzuki-Miyaura Reaktion ist groß genug, um selektiv das gewünschte monoarylierte Kupplungsprodukt zu erhalten. Eine Reaktion zwischen dem bereits gebildeten Kupplungsprodukt **trans-67fi** mit noch nicht umgesetzten Hydroborierungsprodukt **trans-67fc** trat nicht auf.

In der Folge sollte gezeigt werden, dass das ortho-Bromderivat **trans-67fi** durch Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Arylboronsäuren zu funktionalisierten Biarylen umgesetzt werden kann.

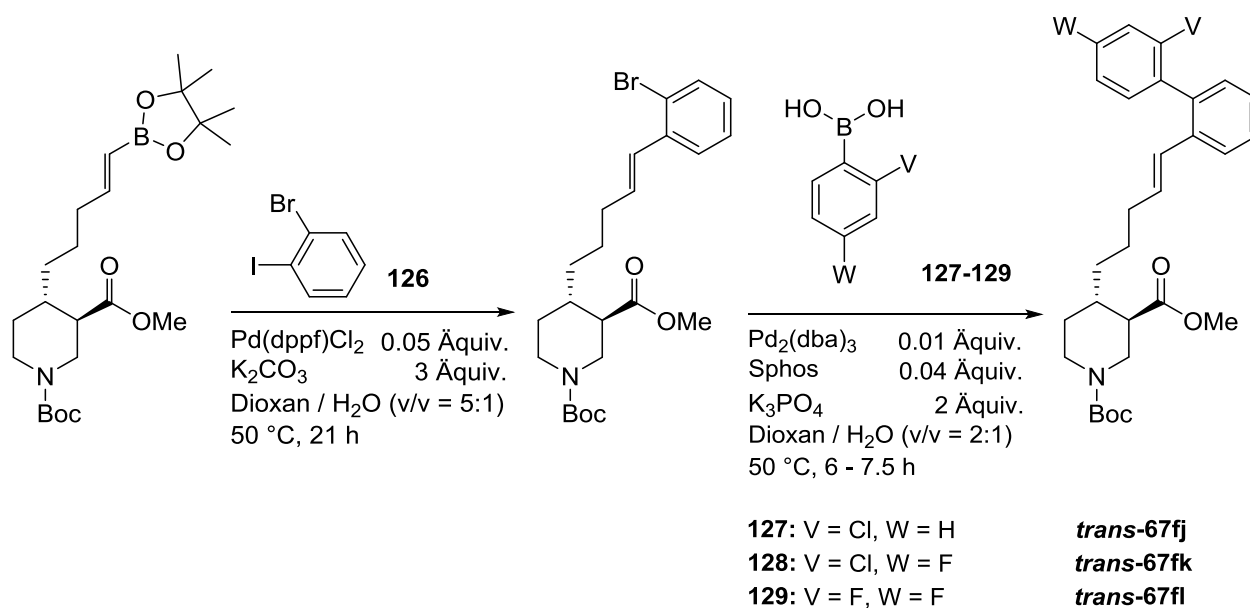
Buchwald et al.^[197] haben gezeigt, dass SPhos als Ligand hervorragend geeignet ist, um polyhalogenierte-Arylboronsäuren als elektronenarme Kupplungspartner in sehr guten Ausbeuten mit Arylhalogeniden umzusetzen. Um eine Mehrfachkupplung der Phenylboronsäure mit bereits gebildeten Kupplungsprodukt zu unterbinden wurden die Suzuki-Miyaura-Reaktionen unter relativ milden Bedingungen, bei 50 °C durchgeführt. Dazu wurde in Anlehnung an vorherige Versuche in einem Schlenkkolben SPhos und Pd₂(dba)₃•CHCl₃ vorgelegt und in Dioxan aufgeschlämmt. Das

Arylhalogenid wurde gelöst in Dioxan zugegeben. Anschließend erfolgte die Addition von 1.5 Äquivalenten der jeweiligen Arylboronsäure **127-129** sowie von 2 Äquivalenten Kaliumphosphat bevor mit Wasser das Dioxan-Wasser-Gemisch auf 2:1 eingestellt wurde.

Die Umsetzung von **trans-67fi** mit 1.5 Äquivalenten 2-Chlorphenylboronsäure (**127**) dauerte sechs Stunden bei 50 °C, und nach anschließender Säulenchromatographie wurde das gewünschte Kupplungsprodukt **trans-67fj** in 88% Ausbeute isoliert (Tab. 21, Eintrag 1).

Die Kupplungsreaktion von **trans-67fi** mit 2-Chlor-4-fluorphenylboronsäure (**128**) als Elektrophil war unter sonst gleichen Bedingungen erst nach 7.25 h beendet (DC-Kontrolle). Dabei konnte das funktionalisierte Biarylderivat **trans-67fk** in 87% Ausbeute erhalten werden (Tab. 21, Eintrag 2). Die Reaktion von 2,4-Difluorphenylboronsäure (**129**) wurde nach 6.5 Stunden beendet und lieferte das Produkt **trans-67fl** mit 89% Ausbeute (Tab. 21, Eintrag 3).

Die verwendeten Reaktionsbedingungen erwiesen sich als geeignet, um mehrfach-substituierte, elektronenarme Phenylboronsäuren unter milden Bedingungen mit sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Nipicotinsäurederivaten mit halogensubstituierter Biaryleinheit umzusetzen.



Schema 43: Darstellung 4-substituierter Nipecotinsäurederivaten mit halogensubstituierter Biphenyleinheit

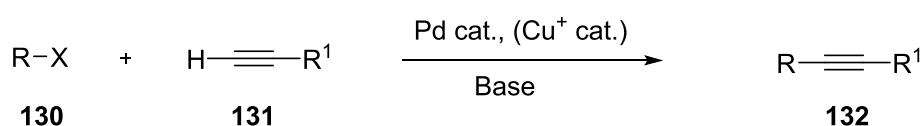
Tab. 21: Suzuki-Miyaura-Kupplung von **trans-67fi** mit halogenierten Phenylboronsäuren

Eintrag	Edukt	Boronsäure			Methode	Dauer (h)	Produkt	Ausbeute (%)
		Nr	V	W				
1	trans-67fi	127	Cl	H	A	6.0	trans-67fj	88
2	trans-67fi	128	Cl	F	A	7.25	trans-67fk	87
3	trans-67fi	129	F	F	A	6.5	trans-67fl	89

Methode A: 1.0 Äquiv. **trans-67fi**, 4 Mol-% SPhos und 1 Mol-% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ wurden in 1,4-Dioxan gelöst bevor 1.5 Äquiv. Boronsäure und 2 Äquiv. K_3PO_4 zugegeben wurden. Durch Zugabe von Wasser wurde ein Dioxan-Wasser-Gemisch von 2:1 erzeugt und die Reaktionsmischung bei 50°C gerührt.

3.3.6 Sonogashira-Reaktion 4-alkinylsubstituierter Nipicotinsäurederivate

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von terminalen Alkinen mit Vinyl- und Arylhalogeniden wurde 1975 unabhängig voneinander von Heck, Cassar und Sonogashira beschrieben. ^[198-200]. Der Zusatz von Cu(I)-iodid als Cokatalysator und die Verwendung einer Aminbase, wie von Sonogashira erstmals beschrieben, ermöglichte die Durchführung der Kupplungsreaktion unter milden Bedingungen mit guten Ausbeuten. Sie wird heute allgemeingültig nur noch als Sonogashira-Reaktion bezeichnet (Schema 44).^[201]



R = Aryl, Vinyl

R¹ = Aryl, Alkenyl, Alkyl, SiR₃

X = Cl, Br, I, OTf

Schema 44: Sonogashira-Reaktion

Die Sonogashira-Reaktion läuft in der Regel problemlos ab, wenn Aryl- oder Vinyljodide verwendet werden. Mit elektronenarmen Aryljodiden läuft die Reaktion sogar noch besser ab, da die oxidative Addition erleichtert wird. Die Reaktivitätsreihenfolge ist:

Vinyljodide > Vinyltriflate > Vinylbromide > Vinylchloride > Aryljodide > Aryltriflate > Arylbromide >> Arylchloride

Von der Kupfer(I)-katalysierten Sonogashira-Reaktion wird angenommen, dass sie durch zwei unabhängige Katalysezyklen abläuft (Abb. 20).^[201-203]

Im oberen Zyklus, dem Palladium-Zyklus, findet die oxidative Addition des Arylderivats an die aktive Palladium(0)-Spezies statt. Man nimmt an, dass es sich dabei um eine 14-Elektronen-Pd(0)L₂-Spezies handelt, die unter den Reaktionsbedingungen aus einem Pd(II)-Komplex geformt wurde.

Die oxidative Addition von R'-X wird erleichtert, wenn Iodide oder Triflate verwendet werden und zusätzlich elektronenziehende Substituenten die Elektronendichte der C-X Bindung verringern.

Durch Transmetallierung reagiert das im Kupferzyklus generierte Kupfer(I)-acetylenid mit dem $R''PdL_2X$ Intermediat unter Bildung von $R''Pd(-C\equiv CR)L_2$. Nach cis-trans-Isomerisierung der Liganden und reduktiver Eliminierung wird das gekoppelte Arylalkin erhalten und die $Pd(0)L_2$ Spezies regeneriert.

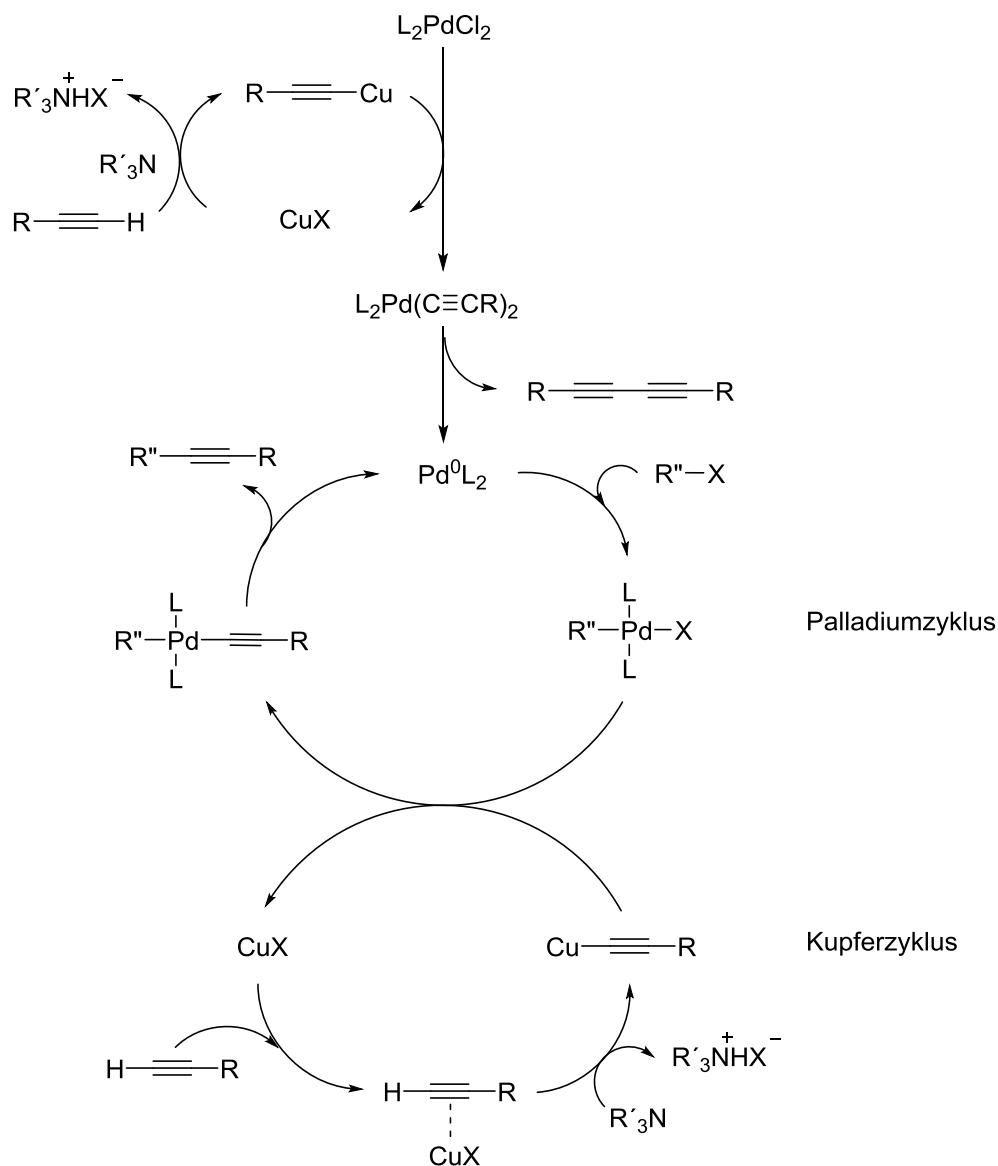


Abb. 20: Mechanismus der Sonogashira-Reaktion

Im unteren Zyklus, dem Kupferzyklus, soll die Base das acetylenische Proton des terminalen Alkins abstrahieren und sich in Gegenwart eines Kupfer(I)-Salzes ein Kupferacetylenid bilden. Da die gebräuchlichen Basen jedoch nicht ausreichend stark sind, um das acetylenische Proton zu entfernen, wird angenommen, dass das Kupfer(I)-Salz als Lewisäure einen π -Alkin-Komplex bildet, der die Deprotonierung erleichtert.^[203]

Als Nebenreaktion kann nach einem zweistufigen Prozess, durch Transmetallierung von Kupfer(I)-acetylenid mit dem eingesetzten Palladium(II)-Katalysator, zunächst eine dialkinylierte Pd-Spezies $L_2Pd(-C\equiv CR)_2$ gebildet werden, die dann nach reduktiver Eliminierung in die aktive $Pd(0)L_2$ -Spezies und das Homokupplungsprodukts umgewandelt werden. ^[201] Die Bildung von Homokupplungsprodukten bei der Sonogashira Reaktion tritt insbesondere dann auf, wenn oxidative Reagenzien oder Luftsauerstoff anwesend sind.

3.3.6.1.1 Sonogashira-Reaktion von 4-alkinylsubstituierten *N*-Methylnipecotinsäurederivaten

Im Hinblick auf potentielle GAT-Inhibitoren erschien es interessant, Moleküle zu synthetisieren, die ein lineares Strukturelement, das heißt eine Dreifachbindung in der Seitenkette tragen. Die so veränderte räumliche Anordnung der Biaryleinheit erzwingt eine andere Orientierung des Moleküls in der Bindungstasche des GAT-Transporters, deren Einfluss untersucht werden sollte.

In Anlehnung an im Arbeitskreis von Toni Lutz entwickelten Bedingungen für die Sonogashira-Kupplung, entschied ich mich den bereits bewährten Palladiumkatalysator $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ zu verwenden. Es hatte sich gezeigt, dass Dioxan-Wasser-Gemische in Verbindung mit diesem Katalysator in einer Reihe von palladiumkatalysierten Reaktionen zu zufriedenstellenden Ausbeuten führen. Als Base eignen sich in diesem Medium insbesondere Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat. Für die Sonogashira-Kupplung sollte das gut zugängliche und leicht zu handhabende Cu(I)-iodid als Cu(I)-Ionenquelle verwendet werden. Um die Glaser-Kupplung als Nebenreaktion zu verhindern, muss unter strengem Ausschluss von Luftsauerstoff gearbeitet werden. Daher wurden die Reaktionen in einem 5 mL Schlenkkolben unter Argonatmosphäre durchgeführt und sämtliche Lösungsmittel unmittelbar vor ihrer Verwendung durch 5-minütiges durchleiten von Argon entgast. Zunächst wurden das Kupfer(I)-iodid und der Palladiumkatalysator vorgelegt und in einem Teil des Dioxans aufgeschlämmt bevor das Aryliodid mit einer Hamilton Spritze zugegeben wurde. Anschließend erfolgte die Zugabe des im restlichen Dioxan gelösten Alkins. Nach Zugabe von Wasser sowie der anorganischen Base wurde die Reaktionsmischung unter starkem Rühren aufgeheizt.

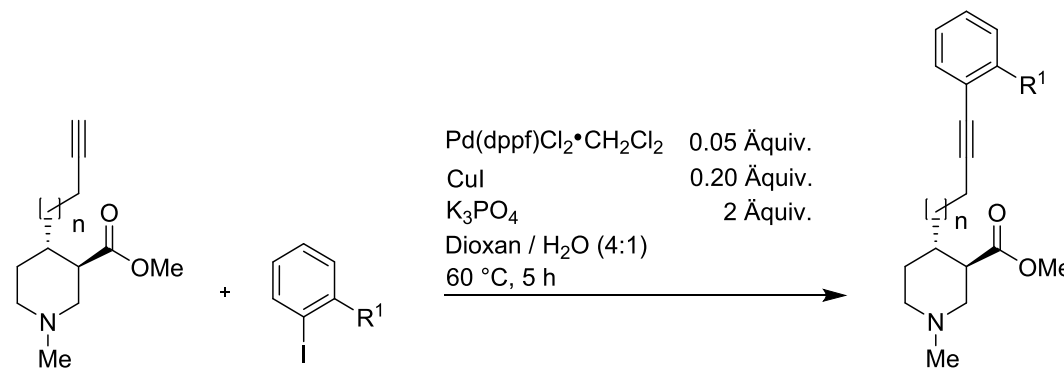
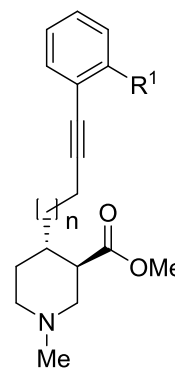
Das terminale Alkin **trans-66ba** wurde mit 1.0 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) für fünf Stunden bei 60 °C reagieren gelassen bevor die Reaktion durch Zugabe von Dichlormethan und Wasser beendet wurde. Nach Extraktion und Säulenchromatographie konnte das arylierte Alkin **trans-66bg** mit einer Ausbeute von 84% gewonnen werden (Tab. 22, Eintrag 1). Die Kupplung von **trans-66ba** mit 1.0

Äquivalenten 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) lieferte unter den gleichen Bedingungen das gewünschte Kupplungsprodukt **trans-66bh** ebenfalls mit einer guten Ausbeute von 78% (Tab. 22, Eintrag 2).

In gleicher Weise wurde mit dem kettenlängeren Derivat **trans-66ca** verfahren. Die Kupplung von **trans-66ca** mit 1.0 Äquivalenten **124** lieferte **trans-66cg** in 76% isolierter Ausbeute (Tab. 22, Eintrag 3). Mit 1.0 Äquivalenten **125** konnte aus **trans-66ca** das Kupplungsprodukt **trans-66ch** in 84% Ausbeute isoliert werden (Tab. 22, Eintrag 4).

Die erzielten Ausbeuten der Sonogashira-Kupplung unter den verwendeten Bedingungen waren alles in allem sehr zufriedenstellend.

Tab. 22: Sonogashira-Reaktion von 4-alkinylsubstituierten *N*-Methylnipecotinsäurederivaten

		<p> $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0.05 Äquiv. CuI 0.20 Äquiv. K_3PO_4 2 Äquiv. Dioxan / H_2O (4:1) 60 °C, 5 h </p>			
n = 1	trans-66ba	124	$\text{R}^1 = \text{Ph}$	trans-66bg, bh	
n = 2	trans-66ca	125	$\text{R}^1 = \text{Bn}$	trans-66cg, ch	

Eintrag	Edukt	n	Elektrophil	(Äquiv.)	R^1	Produkt	Ausbeute (%)
1	trans-66ba	1	124	1.0	Ph	trans-66bg	84
2	trans-66ba	1	125	1.0	Bn	trans-66bh	78
3	trans-66ca	2	124	1.0	Ph	trans-66cg	76
4	trans-66ca	2	125	1.0	Bn	trans-66ch	84

a) Alle Kupplungen wurden unter Argonatmosphäre mit 5 Mol-% $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 20 Mol-% Cu(I) -iodid, 2 Äquiv. Kaliumphosphat im Dioxan-Wasser-Gemisch 4:1 für 5 h bei 60 °C gerührt.

3.3.6.1.2 Sonogashira-Reaktion von 4-alkinylsubstituierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivaten

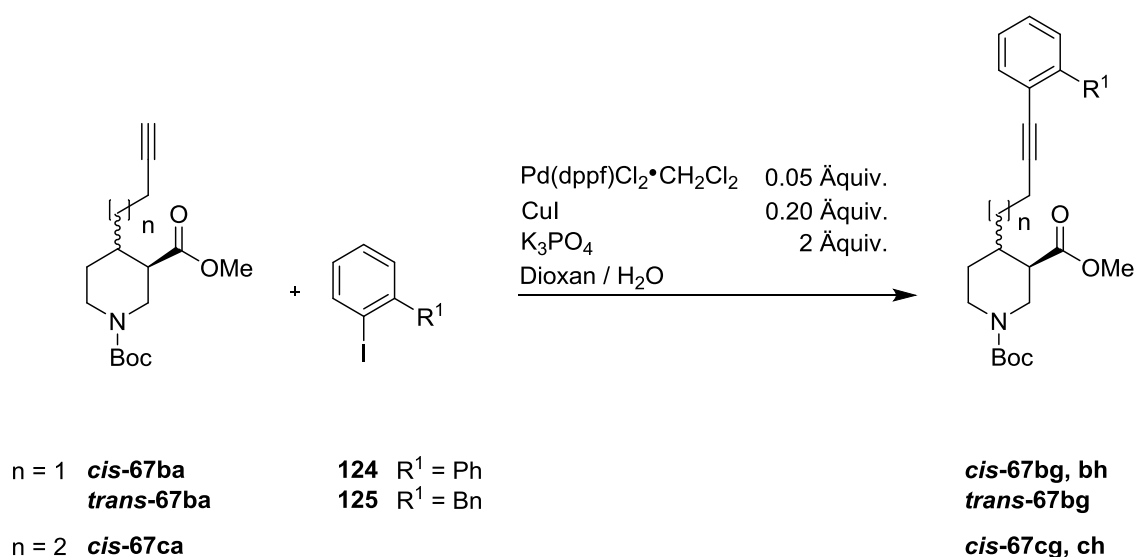
Wie die *N*-Methylnipecotinsäurederivate **trans-66ba** und **trans-66ca** (Kapitel 3.3.6.1.1) mit einem Alkinylrest in 4-Position sollten auch die entsprechenden *N*-Boc-Derivate **cis-67ba**, **trans-67ba** und **cis-67ca** als Alkinkomponente in Sonogashira-Reaktionen zum Einsatz kommen. Daher galt es für die *N*-Boc-geschützten terminalen Alkine geeignete Kupplungsbedingungen zu finden.

Für die Sonogashira-Reaktion der *N*-Boc-Derivate wurde zunächst ein Lösungsmittelgemisch von Dioxan und Wasser im Verhältnis 5:1 gewählt, da sich dies bei den Suzuki-Miyaura-Reaktionen mit Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ gut bewährt hat. Als Cokatalysator setzte ich 15 Mol-% Cu(I)-iodid ein und als anorganische Hilfsbase wurden 2.0 Äquivalente Kaliumphosphat verwendet.

Das terminale Alkin **cis-67ba** wurde dann mit 1.0 Äquivalenten 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) für 11 Stunden bei 60 °C reagieren gelassen, bevor die Reaktion durch Zugabe von Dichlormethan und Wasser beendet wurde. Nach Extraktion und Säulenchromatographie konnte das arylierte Alkin **cis-67bh** mit einer Ausbeute von 57% gewonnen werden (Tab. 23, Eintrag 1). Die Umsetzung von **cis-67ba** mit 1.0 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) bei 50 °C verlief deutlich langsamer. Nach 18-stündiger Reaktionszeit zeigten sich im ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts, dass Teile des 2-Iodbiphenyls nicht umgesetzt worden waren und geringe Mengen an Alkin unverbraucht zurückgeblieben waren. Die Ausbeute an **cis-67bg** betrug nur 41% (Tab. 23, Eintrag 2).

Daraufhin wurde der Anteil an Cu(I)-iodid auf 20 Mol-% erhöht. Die Reaktion von **cis-67ba** mit 1.0 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) lieferte nun nach 16 Stunden bei 50 °C das gewünschte Kupplungsprodukt **cis-67bg** in 55% Ausbeute (Tab. 23, Eintrag 3). In gleicher Weise wurde **cis-67ba** mit 1.0 Äquivalenten 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) umgesetzt. Die Reaktion wurde ebenfalls nach 16 Stunden bei 50 °C beendet und das Kupplungsprodukt **cis-67bh** konnte in 59% Ausbeute gewonnen werden (Tab. 23, Eintrag 4). Analog wurde mit den Derivaten mit Pentinylseitenkette verfahren. Durch Reaktion von **cis-67ca** mit 1.0 Äquivalenten 2-Iodbiphenyl (**124**) konnte nach 16 Stunden bei 50 °C das Kupplungsprodukt **cis-67cg** in 60% Ausbeute erhalten werden (Tab. 23, Eintrag 5). Mit 1.0 Äquivalenten 1-Benzyl-2-iodbenzol (**125**) konnte aus **cis-67ca** das Kupplungsprodukt **cis-67ch** sogar in 68% Ausbeute erhalten werden (Tab. 23, Eintrag 6).

Exemplarisch wurde mit dem *trans*-Diastereomer **trans-67ba** die Kupplung analog den Bedingungen durchgeführt, die sich für die Sonogashira-Reaktion der *N*-Methylderivate **trans-66ba** und **trans-66ca** als geeignet erwiesen hatten (siehe Kapitel 3.3.6.1.1). Die Reaktion war bereits nach 7 h beendet und lieferte Kupplungsprodukt **trans-67bg** in 63% Ausbeute (Tab. 23, Eintrag 7). Die Ausbeute liegt somit im gleichen Bereich wie bei den Reaktionen, die bei 50 °C mit längerer Reaktionszeit durchgeführt worden waren.

Tab. 23: Sonogashira-Reaktion von 4-alkinylsubstituierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivaten

Nr	Edukt	n	Reagenz	CuI (Mol-%)	Base (Äquiv.)	Dioxan/ H_2O	Temp (°C)	Dauer (h)	Produkt	R^1	Ausbeute (%)
1	<i>cis</i> -67ba	1	125	15	K_3PO_4 2	5/1	60 °C	11	<i>cis</i> -67bh	Bn	57
2	<i>cis</i> -67ba	1	124	15	K_3PO_4 2	5/1	50 °C	18	<i>cis</i> -67bg	Ph	41
3	<i>cis</i> -67ba	1	124	20	K_3PO_4 2	5/1	50 °C	16	<i>cis</i> -67bg	Ph	55
4	<i>cis</i> -67ba	1	125	20	K_3PO_4 2	5/1	50 °C	16	<i>cis</i> -67bh	Bn	59
5	<i>cis</i> -67ca	2	124	20	K_3PO_4 2	5/1	50 °C	16	<i>cis</i> -67cg	Ph	60
6	<i>cis</i> -67ca	2	125	20	K_3PO_4 2	5/1	50 °C	16	<i>cis</i> -67ch	Bn	68
7	<i>trans</i> -67ba	1	124	20	K_3PO_4 2	4/1	60 °C	7	<i>trans</i> -67bg	Ph	63

a) Alle Kupplungen wurden mit 1.0 Äquiv. Aryliodid in Gegenwart von 5 Mol-% $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ unter Argonatmosphäre durchgeführt

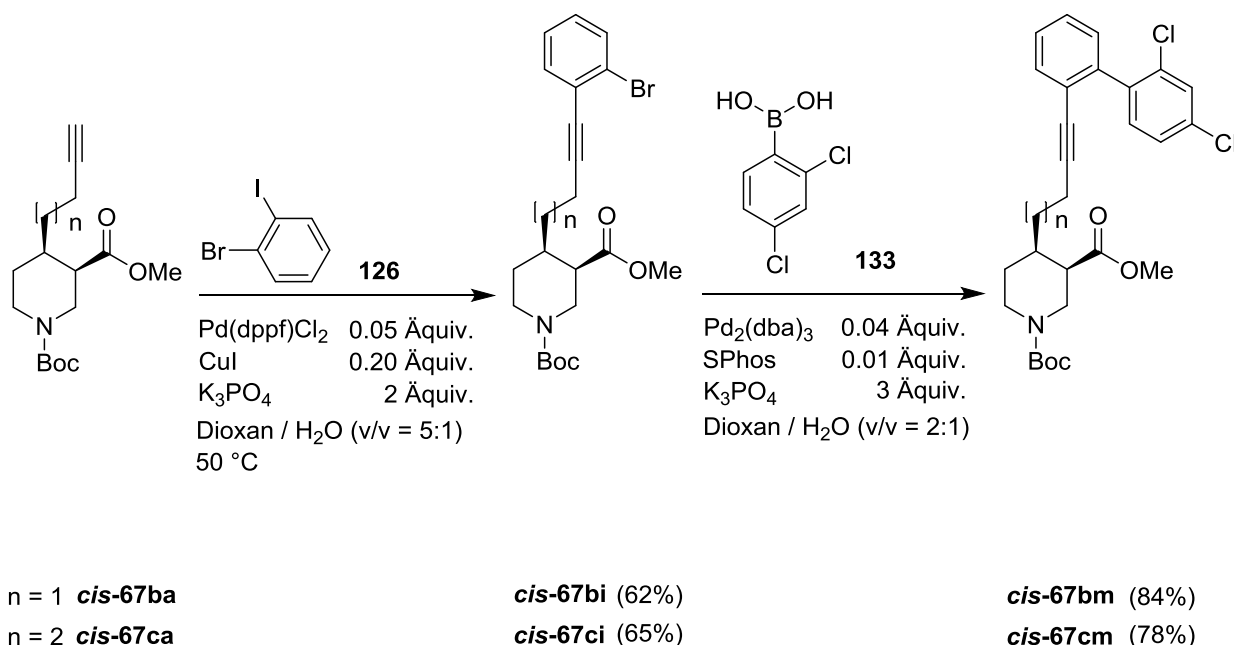
Die durch Basen induzierte Epimerisierung, welche zur Bildung des thermodynamisch stabileren *trans*-Diastereomers führen kann, spielte bei den Sonogashira-Reaktionen keine nennenswerte Rolle.

3.3.6.2 Synthese 4-alkylierter Nipecotinsäurederivate mit halogensubstituierter Biphenyleinheit

Wie bereits zuvor beschrieben, können die elektronischen Eigenschaften der lipophilen Biaryleinheit in den als Zielverbindungen anvisierten Nipecotinsäurederivaten **63** einen entscheidenden Einfluss auf deren inhibitorische Potenz haben. Neben den bereits erwähnten Nipecotinsäurederivaten mit Doppelbindung in der Seitenkette (siehe Kap. 3.3.5.4), sollten auch Nipecotinsäurederivate mit Alkinfunktion im Spacer zugänglich gemacht werden, die eine halogensubstituierte Biphenyleinheit tragen.

Der zweistufige Aufbau der gewünschten halogensubstituierten Biphenyleinheit hatte sich bei den Nipecotinsäurederivaten, die eine Doppelbindung in der Seitenkette tragen bereits bewährt. In Analogie sollte das Konzept nun auf die Sonogashira-Reaktion übertragen werden.

Diesmal sollte der Reaktivitätsunterschied zwischen Iod- und Bromarylen in der Sonogashira-Reaktion dazu ausgenutzt werden, dass selektiv nur das monoalkinylierte Kupplungsprodukt, bei dem der Bromrest in ortho-Position des Benzols steht, erhalten wird. In der Folge sollte gezeigt werden, dass die ortho-Bromderivate **cis-67bi** und **cis-67ci** durch Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Phenylboronsäuren zu funktionalisierten Biarylen umgesetzt werden können.



Schema 45: Darstellung 4-alkylierter Nipecotinsäurederivate mit halogensubstituierter Biphenyleinheit

Hierzu wurde das Alkin **cis-67ba** mit 1.0 Äquivalenten 1-Brom-2-iodbenzol (**126**) analog den in Kapitel 3.3.6.1 beschriebenen optimierten Kupplungsbedingungen, das heißt unter Verwendung von 5 Mol-% Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂, 20 Mol-% Cu(I)-iodid und 2.0 Äquivalenten K₃PO₄ in Dioxan-Wasser 5:1 bei 50 °C für 16 Stunden umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und Säulenchromatographie über Kieselgel konnte so das gewünschte Produkt **cis-67bi** in 62% Ausbeute erhalten werden (Schema 45). Das kettenlängere Derivat **cis-67ca** lieferte nach 17 h unter sonst gleichen Bedingungen mit 1.0 Äquivalenten 1-Brom-2-iodbenzol (**126**) das Kupplungsprodukt **cis-67ci** in 65% Ausbeute (Schema 45).

In der Folge sollte gezeigt werden, dass die ortho-Bromderivate **cis-67bi** und **cis-67ci** durch Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Arylboronsäuren zu funktionalisierten Biarylen umgesetzt werden können (Schema 45).

In Anlehnung an vorherige Versuche zur Suzuki-Miyaura Kupplung mit Phenylboronsäuren (siehe Kap. 3.3.5.4) wurden in einem Schlenkkolben 4 Mol-% SPhos und 1 Mol-% Pd₂(dba)₃•CHCl₃ vorgelegt und in Dioxan aufgeschlämmt. Das Arylhalogenid **cis-67bi** (1.0 Äquiv.) wurde gelöst in Dioxan zugegeben. Anschließend erfolgte die Addition von 1.5 Äquivalenten 2,4-Dichlorphenylboronsäure (**133**) und 2.0 Äquivalenten Kaliumphosphat, bevor mit Wasser das Dioxan-Wasser Verhältnis des Lösungsmittelgemisches auf 2:1 eingestellt wurde. Nach 5 h bei 50 °C konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **cis-67bm** mit 84% Ausbeute erhalten werden (Schema 45).

Die Umsetzung von **cis-67ci** mit 1.5 Äquivalenten 2,4-Dichlorphenylboronsäure (**133**) wurde bei 60 °C durchgeführt. Nach 4.25 Stunden war die Reaktion beendet und nach Säulenchromatographie wurde das Kupplungsprodukt **cis-67cm** in 78% Ausbeute erhalten (Schema 45).

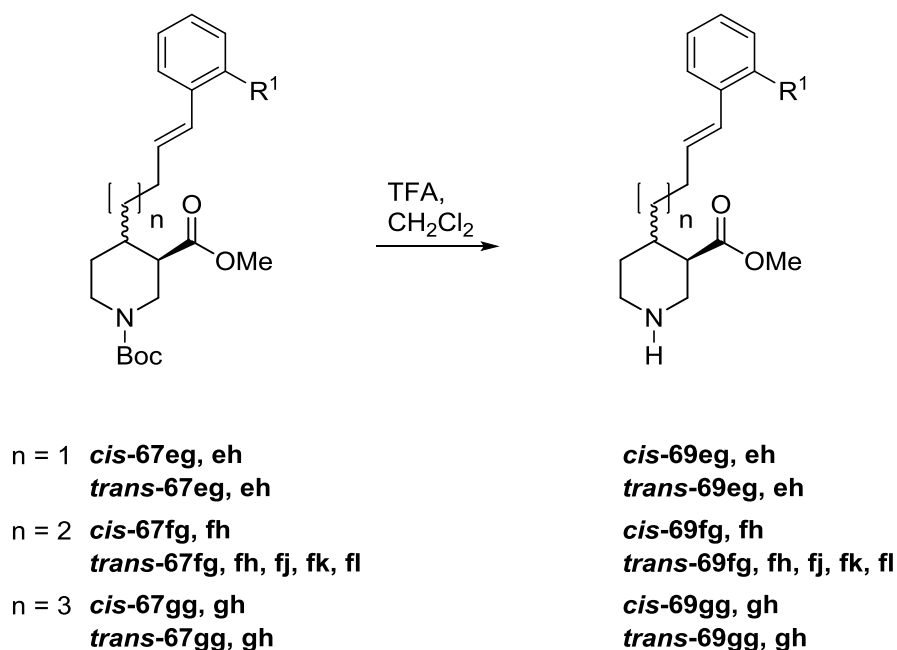
Die etablierte Syntheseroute ermöglichte somit den Zugang zu neuartigen 4-alkinylierten Nipicotinsäurederivaten mit funktionalisierter Biphenyleinheit in guten Ausbeuten.

3.3.7 Sauer katalysierte Boc-Abspaltung von sekundären Aminen

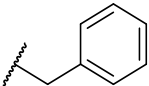
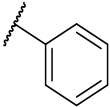
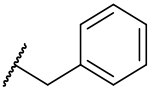
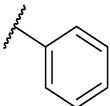
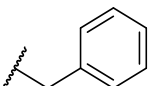
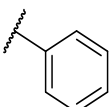
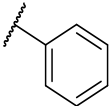
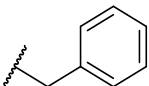
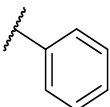
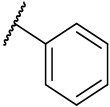
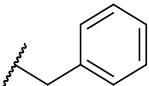
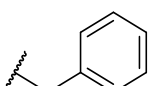
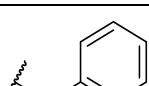
3.3.7.1 Boc Abspaltung von *N*-Boc-geschützten Suzuki-Miyaura-Derivaten

Die Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe wird in der Regel sauer-katalysiert durchgeführt. Diese Art der Abspaltung hat sich bewährt, da als Nebenprodukte der Reaktion lediglich zwei flüchtige Verbindungen, nämlich CO₂ und Isobuten entstehen. Sind Methylester im Molekül vorhanden, besteht allerdings die Gefahr, dass diese unter stark sauren Bedingungen mit HCl oder H₂SO₄ ebenfalls gespalten werden. Die Methode zur Entschützung wurde daher so gewählt, dass selektiv nur die *N*-Boc-Schutzgruppe gespalten wird und die Methylesterfunktion intakt bleibt. Hierzu erschien mir die Verwendung von Trifluoressigsäure (pK_a = 0.5) in Dichlormethan geeignet.^[204, 205] Die Ergebnisse der Boc-Abspaltungen sind in Tabelle 24 aufgeführt.

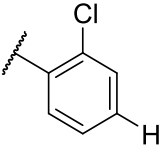
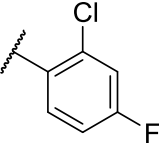
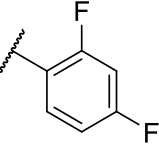
Tab. 24: Saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von *N*-Boc-Suzuki-Miyaura Derivaten



Tab. 24 (Fortsetzung)

Nr	Edukt	n	R ¹	TFA (Äquiv.)	Temp.	Dauer	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>cis</i> -67eh	1		38	0 °C RT	10 min 1 h	<i>cis</i> -69eh	85
2	<i>cis</i> -67fg	2		42	0 °C RT	10 min 1 h	<i>cis</i> -69fg	56
3	<i>cis</i> -67fh	2		20	0 °C RT	15 min 1 h	<i>cis</i> -69fh	90
4	<i>trans</i> -67eg	1		10	0 °C RT	15 min 1.5 h	<i>trans</i> -69eg	87
5	<i>cis</i> -67eh	1		10	0 °C	3.25 h	<i>cis</i> -69eh	88
6	<i>cis</i> -67eg	1		10	0 °C	4 h	<i>cis</i> -69eg	87
7	<i>cis</i> -67gg	3		10	0 °C	2.5 h	<i>cis</i> -69gg	86
8	<i>cis</i> -67gh	3		10	0 °C	2.5 h	<i>cis</i> -69gg	94
9	<i>trans</i> -67fg	2		10	0 °C	4.5 h	<i>trans</i> -69fg	86
10	<i>trans</i> -67gg	3		10	0 °C	2.5 h	<i>trans</i> -69gg	88
11	<i>trans</i> -67gh	3		10	0 °C	2.5 h	<i>trans</i> -69g	88
12	<i>trans</i> -67eh	1		10	0 °C	4.25 h	<i>trans</i> -69eh	60
13	<i>trans</i> -67fh	2		10	0 °C	3 h	<i>trans</i> -69fh	55

Tab. 24 (Fortsetzung)

Nr	Edukt	n	R ¹	TFA (Äquiv.)	Temp.	Dauer	Produkt	Ausbeute (%)
14	<i>trans</i> -67fj	2		10	0 °C	2.5 h	<i>trans</i> -69fj	80
15	<i>trans</i> -67fk	2		10	0 °C	3 h	<i>trans</i> -69fk	79
16	<i>trans</i> -67fl	2		10	0 °C	3 h	<i>trans</i> -69fl	84

a) Edukte in Dichlormethan zu einer Konzentration von 0.25 mmol/mL gelöst und auf 0 °C gekühlt bevor die angegebene Menge an TFA zugegeben wurde.

Hierzu wurde zunächst das *N*-Boc Derivat **cis-67eh** in CH₂Cl₂ gelöst und bei 0 °C wurden tropfenweise 38 Äquivalente TFA zugegeben, wodurch ein CH₂Cl₂/TFA-Verhältnis von 1:1 erreicht wurde. Nach entfernen des Eisbads wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt, bis mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr nachgewiesen werden konnte. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und TFA am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abgezogen. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt. Das resultierende Öl wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und etwaige TFA-Reste durch zweimaliges Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Trocknung über MgSO₄ und abdestillieren des organischen Lösungsmittels im Vakuum lieferte schließlich die gewünschte Verbindung, die bei Bedarf über Kieselgel gereinigt wurde. Hierzu wurde ein ternäres Gemisch aus Chloroform bzw. Dichlormethan, Methanol und Triethylamin verwendet (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 200:1:0.5). Aus **cis-67eh** wurde nach Säulenchromatographie das freie Amin **cis-69eh** in 85% Ausbeute erhalten (Tab. 24, Eintrag 1).

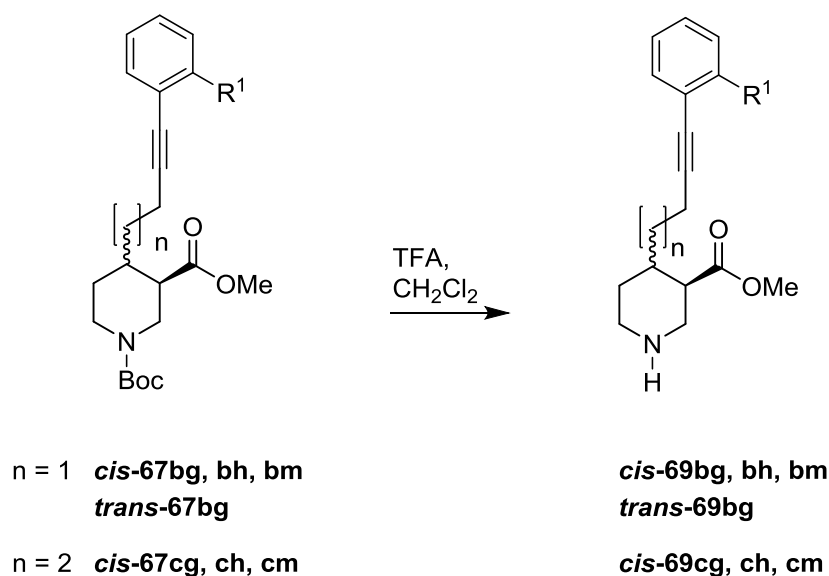
Das kettenlängere Derivat **cis-67fg** zeigte bei der Umsetzung mit 40 Äquivalenten TFA Verunreinigungen im ¹H NMR-Spektrum. Nach Säulenchromatographie konnte das Produkt **cis-69fg** lediglich in 56% Ausbeute erhalten werden (Tab. 24, Eintrag 2). Daraufhin entschied ich mich, die Reaktion unter milderen Bedingungen durchzuführen. Hierzu wurde die eingesetzte Menge an TFA zunächst halbiert. Nach 15 Minuten bei 0 °C und einer Stunde bei Raumtemperatur war die Abspaltung der Boc-Gruppe von **cis-67fh** laut Dünnschichtchromatographie bereits quantitativ. Es wurden 90% von **cis-69fh** erhalten (Tab. 24, Eintrag 3). Eine weitere Reduzierung des TFA Überschuss auf 10

Äquivalente hatte keinen großen negativen Einfluss auf die Reaktionsdauer. Aus **trans-67eg** wurde bereits nach 1.5 h bei Raumtemperatur das Produkt **trans-69eg** in guten 87% Ausbeute erhalten (Tab. 24, Eintrag 4). Einen größeren Einfluss auf die Reaktionsdauer hatte die Temperatur. Die Boc-Abspaltung von **cis-67eh** mit 10 Äquiv. TFA bei 0 °C dauerte nun 3.25 h, um das freie Amin **cis-69eh** in 88% Ausbeute zu erhalten (Tab. 24, Eintrag 5). Da diese Bedingungen jedoch als besonders mild erschienen, wurden in der Folge auch die Boc-Abspaltungen der anderen Nipecotinsäurederivate **cis-67eg, gg** und **gh** sowie **trans-67fg, gg, gh, fj, fk, fl** bei 0 °C durchgeführt. Nach Reaktionszeiten von 2.5 bis 4.5 h konnten die Nipecotinsäurederivate mit entschütztem Piperidinstickstoff **cis-69eg, gg** und **gh** sowie **trans-69fg, gg, gh, fj, fk, fl** in zumeist guten Ausbeuten von 86-94% erhalten werden (Tab. 24, Einträge 6-11 und 14-16). Lediglich bei der Boc-Abspaltung der Verbindungen **trans-67eh** und **trans-67fh** wurden während der Abspaltung bislang nicht beobachtete Nebenprodukte auf der Dünnschichtchromatographie detektiert, weshalb die Reaktionen abgebrochen und die Reaktionsprodukte in verminderter Ausbeute von 60% für **trans-69eh** und 55% für **trans-69fh** erhalten wurden (Tab. 24, Einträge 12 und 13).

3.3.7.2 Boc-Abspaltung von *N*-Boc-geschützten Sonogashira-Produkten

Aus den durch Sonogashira-Reaktion erzeugten *N*-Boc-geschützten Nipecotinsäurederivaten mit Dreifachbindung in der Seitenkette sollten ebenfalls die sekundären Amine generiert werden. Die Verwendung von Trifluoressigsäure in CH₂Cl₂ hatte sich in vorherigen Reaktionen bereits bewährt (siehe Kap. 3.3.7.1) und kam deshalb auch bei allen Boc-Abspaltungen von Sonogashira-Produkten zum Einsatz (Tab. 25).

Die Abspaltung der Schutzgruppe von **trans-67bg** mit 30 Äquivalenten TFA war bereits nach 10 min bei 0 °C und einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur beendet. Im ¹H NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigten sich vereinzelt Signale geringer Intensität im chemischen Verschiebungsbereich für aromatische Verbindungen, die auf eine eventuelle Zersetzung des Produkts oder eine Nebenreaktion unter den hier angewendeten Reaktionsbedingungen zurückzuführen sein könnten. Dennoch konnte das gewünschte Produkt **trans-69bg** nach Säulenchromatographie in 81% Ausbeute erhalten werden (Tab. 25, Eintrag 1). Bei Verwendung von 20 Äquivalenten TFA zeigten die Reaktionen von **cis-67bh** und **cis-67cg** im ¹H NMR des Rohproduktes ebenfalls Verunreinigungen und es wurden lediglich 70% an **cis-69bh** bzw. 76% an **cis-69cg** erhalten (Tab. 25, Einträge 2 und 3). Folglich wurde die eingesetzte Menge an TFA auf 10 Äquivalente reduziert. Die Umsetzung von **cis-67bg** und **cis-67cm** lieferte daraufhin die freien Amine **cis-69bg** (Ausbeute: 87%) und **cis-69cm** (Ausbeute: 86%) (Tab. 25, Einträge 4 und 5). Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur erschien alles in allem noch zu harsch, weshalb die Temperatur für die folgenden Reaktionen ausschließlich bei 0 °C gehalten und ein Aufwärmen auf Raumtemperatur vermieden wurde. Wie sich herausstellte, liefen die Boc-Abspaltung bereits bei 0 °C in angemessener Zeit ab, so dass lediglich 1.5 h Rühren erforderlich waren (DC-Kontrolle), um aus **cis-67bm** und **cis-67ch** die freien Amine **cis-69bm** in 93% bzw. **cis-69ch** in 91% Ausbeute isolieren zu können (Tab. 25, Einträge 6 und 7). Ein Aufwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ist bei den Alkinderivaten somit nicht erforderlich, um kurze Reaktionszeiten und gute Ausbeuten zu gewährleisten.

Tab. 25: Saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von *N*-Boc-Sonogashira-Produkten

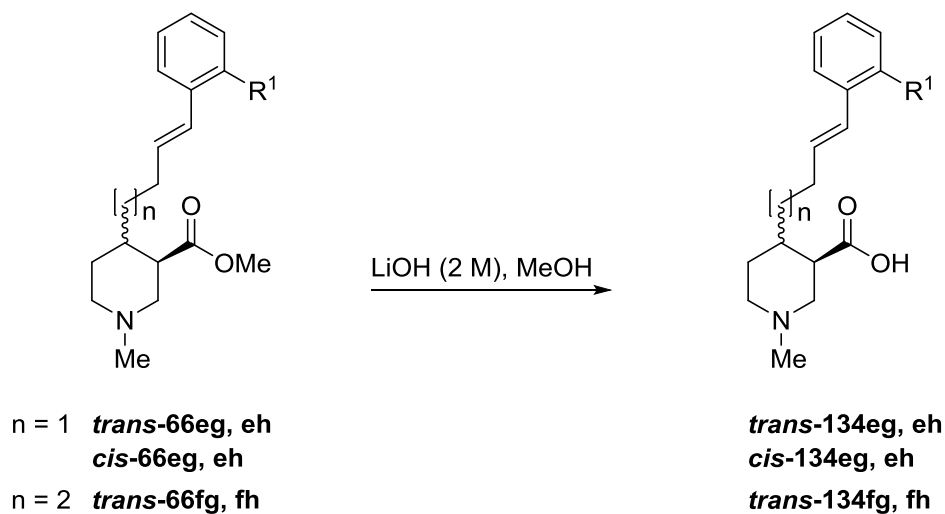
Nr	Edukt	n	R ¹	TFA (Äquiv.)	Temp.	Dauer	Produkt	Ausbeute (%)
1	trans-67bg	1		30	0 °C RT	10 min 1 h	trans-69bg	81
2	cis-67bh	1		20	0 °C RT	10 min 1 h	cis-69bh	70
3	cis-67cg	2		20	0 °C RT	40 min 0.5 h	cis-69cg	76
4	cis-67bg	1		10	0 °C RT	1 h 0.5 h	cis-69bg	87
5	cis-67cm	2		10	0 °C RT	1 h 0.5h	cis-69cm	86
6	cis-67bm	1		10	0 °C	1.5 h	cis-69bm	93
7	cis-67ch	2		10	0 °C	1.5 h	cis-69ch	91

a) Edukte in Dichlormethan zu einer Konzentration von 0.25 mmol/mL gelöst und auf 0 °C gekühlt, bevor die Zugabe der angegebenen Äquivalente TFA erfolgt.

3.3.8 Darstellung der in 4-Position substituierten Aminosäuren

3.3.8.1 Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von *N*-Methylnipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

Um die für die biologische Prüfung interessanten Aminosäuren zu erhalten, mussten im Weiteren noch die Methylester der in Abschnitt 3.3.5.11 beschriebenen Nipecotinsäurederivate hydrolysiert werden. Als einfachste und am häufigsten verwendete Methode zur Spaltung von Carbonsäureestern bot sich die alkalische Hydrolyse in einem organisch-wässrigen Medium wie Methanol/Wasser an. Dabei wurde als Base eine wässrige 2 molare LiOH-Lösung (2 M) verwendet und im 10-15 fachen Überschuss zum jeweiligen Ester hinzugefügt. Die Reaktionsgemische wurden so lange gerührt, bis bei der Kontrolle mittels DC kein Edukt mehr nachweisbar war. Die Hydrolyse von **trans-66eg** wurde bei einer Konzentration von 0.1 M in Methanol mit 10 Äquiv. LiOH begonnen, wobei nach 24 h (DC) noch Edukt nachweisbar war, weshalb aufgrund der bereits ungewöhnlich langen Reaktionsdauer weitere 5 Äquiv. LiOH als 2 M Lösung hinzugegeben wurden. Nach vollständiger Hydrolyse (51 h, RT) wurde Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Salzsäure (1 M) neutralisiert. Anschließend wurde der pH-Wert durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 6.0) auf pH 6.0 eingestellt, die ausgefallene Säure dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Aminosäure **trans-134eg** konnte so in 72% Ausbeute erhalten werden (Tab. 26, Eintrag 1). Mit der Absicht die Reaktionszeit zu verkürzen, wurde die Hydrolyse von **trans-66eh** in konzentrierterer Lösung (0.3 M) durchgeführt. Mit 10 Äquiv. LiOH (2 M) zeigte sich dennoch ein unvollständiger Umsatz gemäß DC (bei RT, nach 40 h), weshalb auch dieses Mal weitere 5 Äquiv. LiOH (2 M) zugesetzt wurden. Nach 60 h Gesamtreaktionszeit konnte **trans-134eh** in 88% Ausbeute isoliert werden (Tab. 26, Eintrag 2). Die *cis*-Derivate **cis-66eg,eh** lieferten **cis-134eg** (90%, 51 h) und **cis-134eh** (85%, 45 h) mit 10 Äquiv. LiOH (2 M) bei RT (Tab. 26, Einträge 3 und 4). Der Einsatz einer anderen Lauge in konzentrierterer Form (NaOH, 12 M, 10 Äquiv.) konnte keine kürzere Reaktionszeit erzwingen. Die Umsetzung von **trans-66fg** lieferte zwar 86% der Aminosäure **trans-134fg** (Tab. 26, Eintrag 5), jedoch nur nach zusätzlicher Zugabe von 4 Äquiv. LiOH (2 M). Nach insgesamt 48 h Rühren konnte schließlich kein Startmaterial mehr detektiert werden (DC). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C führte erwartungsgemäß zu kürzerer Reaktionsdauer, was sich bei der Umsetzung von **trans-66fh** zur Carbonsäure **trans-134fh** (Tab. 26, Eintrag 6) zeigte (Ausbeute 80%, 10 Äquiv. LiOH (2 M), RT, 18 h, 40 °C, 14 h).

Tab. 26: Darstellung von *N*-Methylnipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

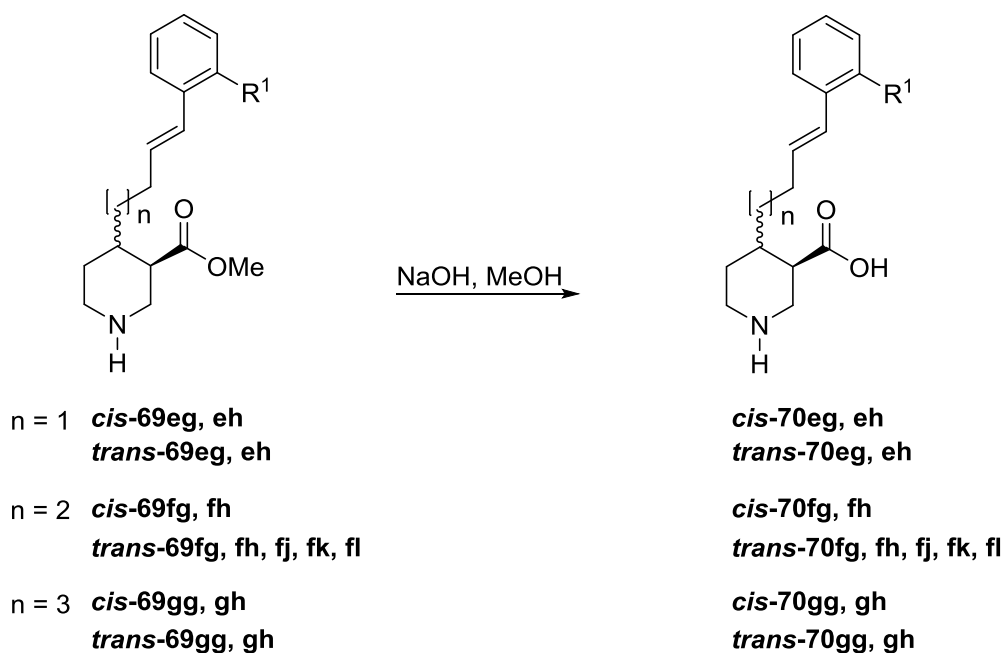
Nr	Edukt	n	Base (Äquiv.)	Temp ° C	Dauer (h)	R ¹	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>trans</i> -66eg	1	LiOH (15)	20	51		<i>trans</i> -134eg	72
2	<i>trans</i> -66eh	1	LiOH (15)	20	60		<i>trans</i> -134eh	88
3	<i>cis</i> -66eg	1	LiOH (10)	20	51		<i>cis</i> -134eg	90
4	<i>cis</i> -66eh	1	LiOH (10)	20	46		<i>cis</i> -134eh	85
5	<i>trans</i> -66fg	2	NaOH (12) LiOH (4)	20	24 24		<i>trans</i> -134fg	86
6	<i>trans</i> -66fh	2	LiOH (10)	20 40	18 14		<i>trans</i> -134fh	80

3.3.8.2 Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

Eines der Hauptziele dieser Arbeit bestand in der Untersuchung der inhibitorischen Potenz an GAT1 von am Piperidinstickstoff unsubstituierten Aminosäuren, die eine lipophile Seitenkette mit aromatischen Resten in 4-Position der (*RS*)-Nipecotinsäure tragen. Zu diesem Zweck mussten von den durch Suzuki-Miyaura-Kupplung und anschließende Boc-Abspaltung erhaltenen Nipecotinsäurederivate mit unsubstituiertem Piperidinstickstoff die Esterfunktion hydrolysiert werden.

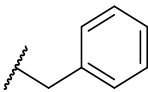
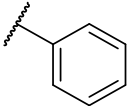
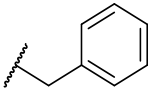
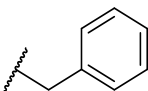
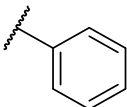
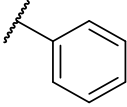
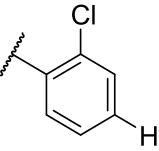
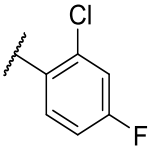
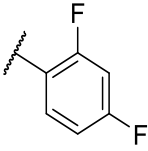
Die Ester ***trans*-69eg**, ***trans*-69eh** wurden dazu in 1,4-Dioxan zu einer Konzentration von 0.1 M gelöst und mit 2 molarer Natronlauge (5 Äquiv.) für 64 h umgesetzt (Reaktionsbedingungen A), wobei 88% von ***trans*-70eg** und 79% von ***trans*-70eh** erhalten wurden (Tab. 27, Einträge 1 und 2). Aufgrund der sehr langen Reaktionszeit beschloss ich die weiteren Reaktionen mit größerem Basenüberschuss, dass heißt 12 Äquivalente NaOH anstelle von 5 Äquivalenten NaOH, durchzuführen. Die Methylester ***cis*-69eg**, ***eh***, ***fg***, ***fh***, ***gg***, ***gh*** und ***trans*-69fh**, ***gh*** wurden dazu in Methanol zu einer Konzentration von 0.2 M gelöst und mit 12 Äquivalenten Base, die in Form einer 12 molaren Natronlauge zugegeben wurde, bei Raumtemperatur hydrolysiert (Reaktionsbedingungen B). Dies hatte den Vorteil, dass die Reaktionsgemische eine höhere Konzentration aufweisen, was eine Verringerung der Reaktionsdauer erwarten ließ. Die N-entschützten Aminosäuren ***cis*-70eg**, ***eh***, ***fg***, ***fh***, ***gg***, ***gh***, ***trans*-70fh** und ***trans*-70gh** konnten nach 44 bis 50 h in 66-92% Ausbeute erhalten werden (Tab. 27, Einträge 3-10).

Da bei den *trans*-Derivaten auch unter harscheren Reaktionsbedingungen keine Epimerisierung zu erwarten war, da es sich bei diesen bereits um die thermodynamisch stabileren Edukte handelt, bot sich hier außerdem eine Erhöhung der Temperatur auf 45 °C zur Verkürzung der Reaktionsdauer an (Reaktionsbedingungen C). Die Hydrolysen von ***trans*-69fg**, ***gg***, ***fj***, ***fk*** und ***trans*-69fl** mit 12 Äquiv. NaOH (12 M) waren hier in allen Fällen bereits nach 25 h vollständig und lieferten die Aminosäuren ***trans*-70fg**, ***gg***, ***fj***, ***fk*** und ***trans*-70fl** in 70-90% Ausbeute (Tab. 27, Einträge 11-15).

Tab. 27: Darstellung von Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

Nr.	Edukt	n	R	Reaktions- bedingungen	Dauer	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>trans</i> -69eg	1		A ^a	64 h	<i>trans</i> -70eg	88
2	<i>trans</i> -69eh	1		A ^a	64 h	<i>trans</i> -70eh	79
3	<i>cis</i> -69eg	1		B ^b	50 h	<i>cis</i> -70eg	81
4	<i>cis</i> -69eh	1		B ^b	46 h	<i>cis</i> -70eh	69
5	<i>cis</i> -69fg	2		B ^b	44 h	<i>cis</i> -70fg	92
6	<i>cis</i> -69fh	2		B ^b	44 h	<i>cis</i> -70fh	88

Tab. 27 (Fortsetzung)

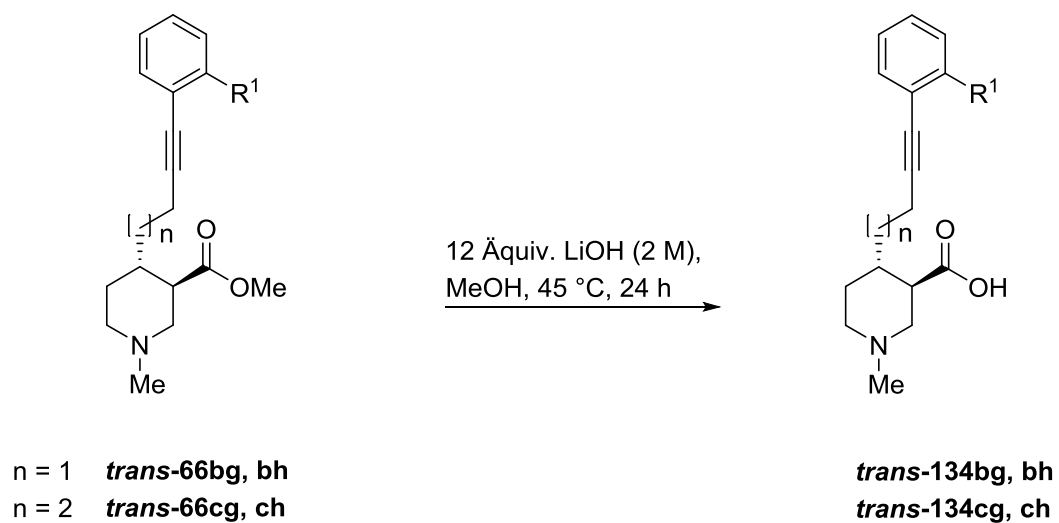
Nr.	Edukt	n	R	Reaktions- bedingungen	Dauer	Produkt	Ausbeute (%)
7	<i>trans</i> -69fh	2		B ^b	44 h	<i>trans</i> -70fh	90
8	<i>cis</i> -69gg	3		B ^b	46 h	<i>cis</i> -70gg	66
9	<i>cis</i> -69gh	3		B ^b	46 h	<i>cis</i> -70gh	72
10	<i>trans</i> -69gh	3		B ^b	46 h	<i>trans</i> -70gh	80
11	<i>trans</i> -69fg	2		C ^c	25 h	<i>trans</i> -70fg	70
12	<i>trans</i> -69gg	3		C ^c	20 h	<i>trans</i> -70gg	75
13	<i>trans</i> -69fj	2		C ^c	24 h	<i>trans</i> -70fj	90
14	<i>trans</i> -69fk	2		C ^c	24 h	<i>trans</i> -70fk	82
15	<i>trans</i> -69fl	2		C ^c	24 h	<i>trans</i> -70fl	72

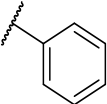
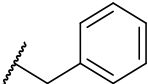
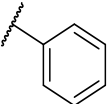
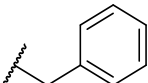
a) Reaktionsbedingungen A: 5 Äquiv. NaOH (2 M), 0.1 mmol Edukt/mL 1,4-Dioxan, RT; b) Reaktionsbedingungen B: 12 Äquiv. NaOH (12 M), 0.2 mmol Edukt/mL MeOH, RT; c) Reaktionsbedingungen C: 12 Äquiv. NaOH (12 M), 0.2 mmol Edukt/mL MeOH, 45 °C

3.3.8.3 Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von *N*-Methylnipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position

Wie zuvor erwähnt (Kap. 3.3.6.1), kann die veränderte räumliche Anordnung der Biaryleinheit in Molekülen mit einer Dreifachbindung anstelle einer Einfachbindung in der Seitenkette, einen Einfluss auf die inhibitorische Potenz der Verbindungen haben. Die für die biologische Testung interessanten Aminosäuren, die in der Seitenkette in dieser Position eine Dreifachbindung aufweisen, ***trans*-134bg**, ***bh***, ***cg*** und ***trans*-134ch** wurden durch basische Hydrolyse der *N*-methylierten Sonogashira-Derivate ***trans*-66bg**, ***bh***, ***cg*** und ***trans*-66ch** gewonnen. Dazu wurden diese Verbindungen in Methanol gelöst (0.2 M) und mit 12 Äquiv. LiOH (2 M) bei 45 °C gerührt. Nach 24 h konnten die gewünschten Aminosäuren in 72-86% Ausbeute erhalten werden (Tab. 28, Einträge 1-4).

Tab. 28 *N*-Methylnipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position



Nr	Edukt	n	R ¹	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>trans</i> -66bg	1		<i>trans</i> -134bg	72
2	<i>trans</i> -66bh	1		<i>trans</i> -134bh	86
3	<i>trans</i> -66cg	2		<i>trans</i> -134cg	81
4	<i>trans</i> -66ch	2		<i>trans</i> -134ch	80

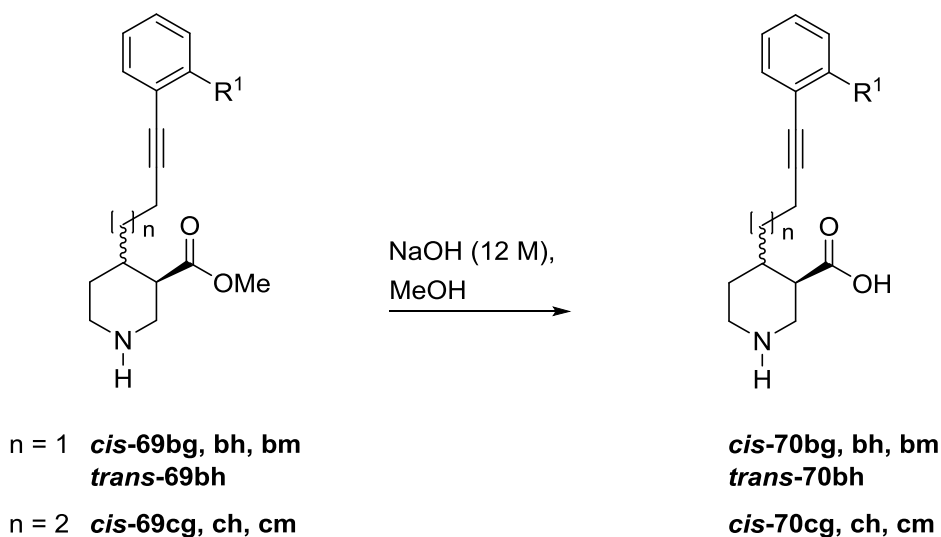
a) Edukte wurden in Methanol zu einer Konzentration von 0.2 mmol/mL gelöst, mit 12 Äquiv. LiOH (2M) versetzt und bei 45 °C für 24 h gerührt.

3.3.8.4 Hydrolyse der Methylesterfunktion zur Darstellung von Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position

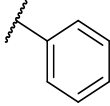
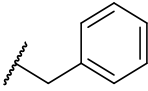
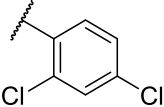
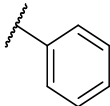
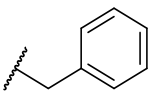
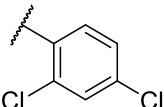
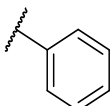
In Analogie zu den Hydrolysen der sekundären Amine mit Doppelbindung in der Seitenkette (Kap. 3.3.7.2) wurden die Reaktionsprodukte, die durch Sonogashira-Reaktion und anschließende Boc-Abspaltung erhalten wurden, hydrolysiert.

Um eine Epimerisierung während der Hydrolyse zu vermeiden, wurden die Reaktionen der *cis*-konfigurierten Derivate **cis-69bg**, **bh**, **bm**, **cg**, **ch**, und **cis-69cm** ausschließlich bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach 44-48 h waren alle Reaktionen beendet und lieferten die freien Aminosäuren **cis-70bg**, **bh**, **bm**, **cg**, **ch**, und **cis-70cm** in Ausbeuten von 79-94% (Tab. 29, Einträge 1-6). Das thermodynamisch stabilere *trans*-Diastereomer **trans-69bg** wurde bei erhöhter Temperatur (45 °C, 24 h) in 95% iger Ausbeute in die freie Aminosäure **trans-70bg** umgewandelt (Tab. 29, Eintrag 7).

Tab. 29: Darstellung von Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position



Tab. 29: (Fortsetzung)

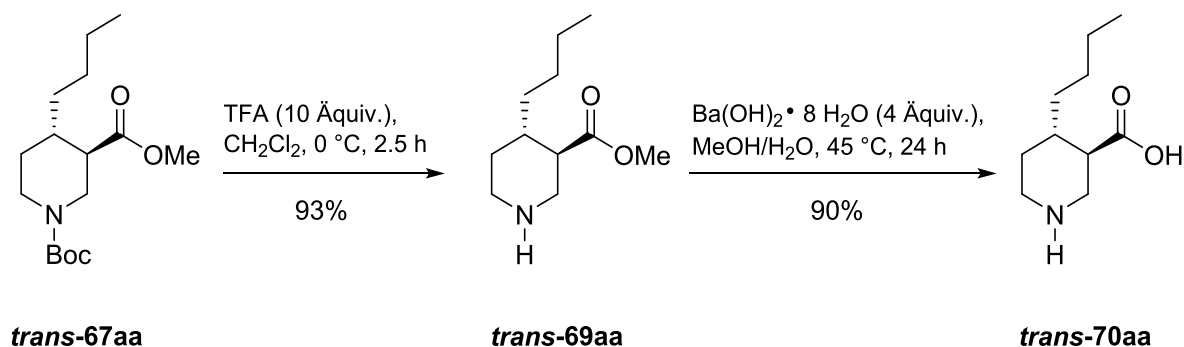
Nr.	Edukt	n	R ¹	Dauer	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>cis</i> -69bg	1		44 h	<i>cis</i> -70bg	94 ^a
2	<i>cis</i> -69bh	1		44 h	<i>cis</i> -70bh	79 ^a
3	<i>cis</i> -69bm	1		48 h	<i>cis</i> -70bm	83 ^a
4	<i>cis</i> -69cg	2		44 h	<i>cis</i> -70cg	86 ^a
5	<i>cis</i> -69ch	2		44 h	<i>cis</i> -70ch	88 ^a
6	<i>cis</i> -69cm	2		48 h	<i>cis</i> -70cm	81 ^a
7	<i>trans</i> -69bg	1		24 h	<i>trans</i> -70bg	95 ^b

a) Edukte wurden in Methanol zu einer Konzentration von 0.2mmol/mL gelöst, mit 12 Äquiv. NaOH (12M) versetzt und bei RT gerührt; b) Hydrolyse wurde bei 45 °C durchgeführt.

3.4 Darstellung von Nipecotinsäuren mit aliphatischen 4-Substituenten

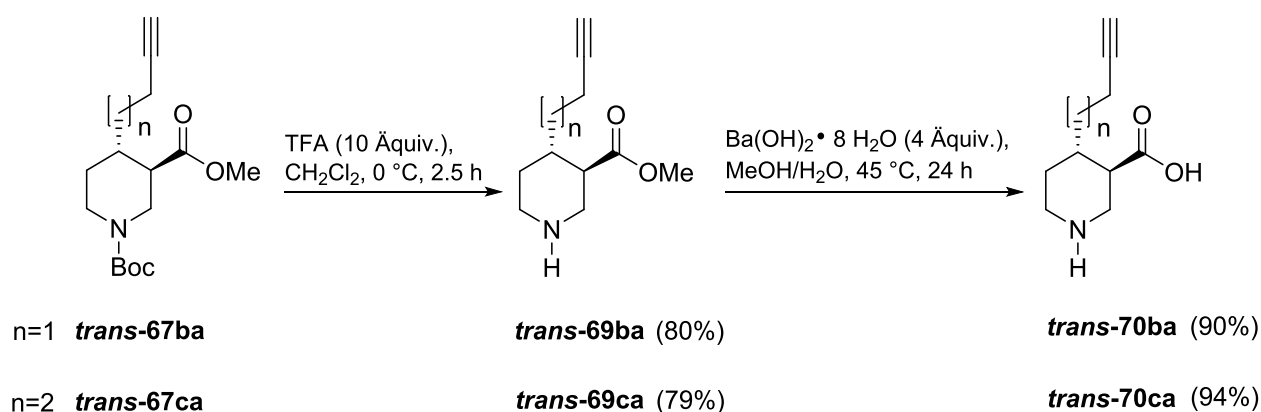
Die Nipecotinsäure ist der aktive Grundkörper einer Vielzahl von Strukturen, die als potentielle GABA-Uptake-Inhibitoren entwickelt wurden. Es war daher von Interesse zu untersuchen, inwieweit die Einführung einer aliphatischen Seitenkette in die 4-Position der Nipecotinsäure die Aktivität des Grundkörpers in GABA-Uptake-Experimenten beeinflusst. Zu diesem Zweck wurden, wie zuvor beschrieben, mittels konjugierter Addition Seitenketten mit unterschiedlichem Sättigungsgrad und unterschiedlicher Kettenlänge in die 4-Position geeigneter Nipecotinsäurederivate eingeführt. Um zu den freien Aminosäuren zu gelangen, mussten zunächst die jeweiligen Schutzgruppen entfernt werden. Die *N*-Boc-geschützten Verbindungen wurden hierzu, wie zuvor beschriebenen (Kap. 3.3.7), mit 10 Äquiv. TFA in CH₂Cl₂ bei 0 °C für 2.5 h umgesetzt. ***trans*-67aa** lieferte so das freie Amin ***trans*-**

69aa mit *n*-Butylseitenkette in 4-Position in 93% Ausbeute (Schema 59). Im nächsten Schritt musste die Carbonsäurefunktion von **trans-69aa** gespalten werden. Da **trans-69aa** im Unterschied zu den vielen anderen Nipecotinsäurederivaten, die ich dargestellt hatte, keinen aromatischen Rest in der Seitenkette trägt, ist es sehr hydrophil. Daher erschien die ansonsten standardmäßig durchgeführte alkalische Hydrolyse mit NaOH in Methanol für die Esterspaltung hier nicht geeignet, da die freie Säure mit CH₂Cl₂ bei geeignetem pH Wert aus der wässrigen Phase extrahiert werden muss, was hier aufgrund der hohen Hydrophilie der Carbonsäure nicht möglich war. Daher entschied ich mich dazu, für die Spaltung des Methylesters ein anderes Reagenz zu verwenden, dass bereits zuvor im Arbeitskreis bei ähnlichen Substraten zum Erfolg geführt hatte.^[206] So wurde der Methylester **trans-69aa** in einem Gemisch aus Methanol und H₂O (V/V = 1:1) gelöst und mit 4 Äquiv. Ba(OH)₂•8 H₂O versetzt. Die Mischung wurde für 24 h bei 45 °C gerührt. Nach vollständiger Hydrolyse wurden Bariumionen durch Einleiten von CO₂ als schwerlösliches BaCO₃ ausgefällt. Die Suspension wurde durch einen Spritzenfilter filtriert und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in bidest. Wasser aufgenommen und nach Lyophilisierung konnte so die freie Carbonsäure **trans-70aa** in reiner Form erhalten werden (Schema 59).



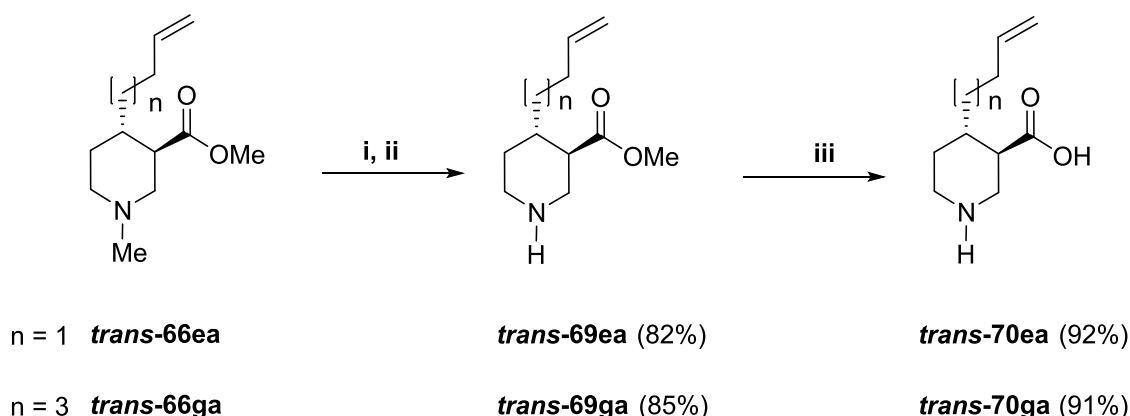
Schema 59: Darstellung von Nipecotinsäuren mit Alkylseitenkette in 4-Position

Bei den Nipecotinsäurederivaten **trans-67ba** und **trans-67ca** mit einem Butinyl- bzw. Pentinylrest lieferte die *N*-Boc-Abspaltung nach dem oben beschriebenen Verfahren die sekundären Amine **trans-69ba** und **trans-69ca** in 80% bzw. 79% Ausbeute (Schema 60). Nach darauffolgender Esterhydrolyse mit Ba(OH)₂•8 H₂O wurden die freien Aminosäuren **trans-70ba** (Ausbeute: 90%) und **trans-70ca** (Ausbeute: 94%) erhalten.



Schema 60: Darstellung von 4-alkinylierten Nipecotins\u00e4uren

Zur Darstellung der Nipecotins\u00e4urederivate mit *n*-Butenyl- und *n*-Hexenylseitenkette **trans-70ea** und **trans-70ga** ging ich von den *N*-Methylderivaten **trans-66ea** und **trans-66ga** aus. Von diesen musste zun\u00e4chst einmal die *N*-Methylgruppe abgespalten werden. Verbindung **trans-66ea** wurde hierzu gem\u00e4\u00dft einer literaturbekannten Methode^[159] in Toluol gel\u00f6st und nach Zugabe von 1-Chloroethylchloroformat (1.3 \u00c4quiv.) f\u00fcr 16 h zum R\u00fcckfluss erhitzt. Nach Zugabe von Methanol wurde das intermedi\u00e4r gebildete *N*- α -Chloroethylcarbamate f\u00fcr weitere 3 h bei 70 °C methanolysiert. So konnte das sekund\u00e4re Amin **trans-69ea** in 82% Ausbeute erhalten werden. In Analogie dazu wurde das Hexenylderivat **trans-66ga** mit 85% Ausbeute zum sekund\u00e4ren Amin **trans-69ga** umgesetzt (Schema 61). Im letzten Schritt wurden auch hier die Methylester mit $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{ H}_2\text{O}$ gespalten und so die Aminos\u00e4uren mit Butenylseitenkette **trans-70ea** (Ausbeute: 92%) sowie mit Hexenylseitenkette **trans-70ga** (Ausbeute: 91%) erhalten.



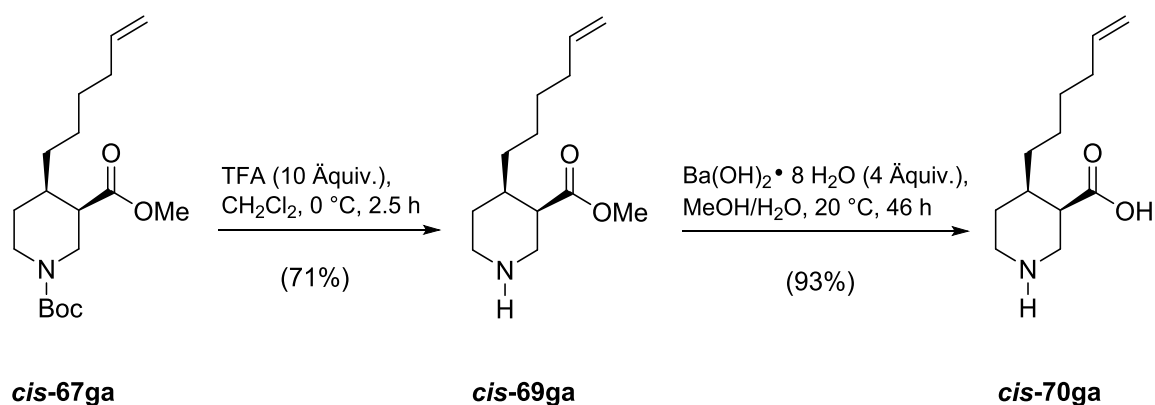
i) $\text{MeCH}(\text{Cl})\text{OCOCl}$, Toluol, 115 °C, 16 h

ii) MeOH, 75 °C, 3 h

iii) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$, MeOH/ H_2O , 45 °C, 24 h

Schema 61: N-Demethylierung und Hydrolyse von Nipecotinsäurederivaten mit Alkenylseitenkette

Um zu untersuchen, ob sich die biologische Aktivität der *trans*-Diastereomere der 4-substituierten Nipecotinsäuren von jenen mit *cis*-Konfiguration unterscheidet, wurde aus **cis-67ga** exemplarisch auch die freie Aminosäure **cis-70ga** mit *n*-Hexenylseitenkette hergestellt. Dazu wurde **cis-67ga** zunächst durch Boc-Abspaltung in **cis-69ga** (71%) überführt. Da befürchtet wurde, dass bei der Hydrolyse der Esterfunktion von **cis-69ga** mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ eine Epimerisierung auftreten könnte, wurde die Reaktion bei 20 °C durchgeführt. Die freie Carbonsäure **cis-70ga** konnte auf diese Weise in 93% Ausbeute erhalten werden (Schema 62).



Schema 62: Darstellung der *cis*-konfigurierten 4-substituierten Nipecotinsäure mit Hex-5-en-1-ylseitenkette

4 Ergebnisse der biologischen Prüfung

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten freien Aminosäuren mit einer Nipecotinsäureeinheit als zentralem Strukturelement und die entsprechenden Ester-Vorstufen wurden von den Mitarbeitern der biologischen Abteilung des Arbeitskreises bezüglich Ihrer inhibitorischen Potenz und Subtypenselektivität an den vier murinen GABA Transportproteinen mGAT1-mGAT4 untersucht. Zudem wurde die Bindungsaffinität der Zielverbindungen zum Target mGAT1 bestimmt.

GABA-Uptake Studien

Die Untersuchung der GABA-Uptake-Inhibition und der GAT-Subtypenselektivität erfolgte nach einem im Arbeitskreis von Kragler entwickelten funktionalen Assay mit in HEK-Zellen stabil exprimierten murinen GABA-Transportproteinen mGAT1-mGAT4.^[207] Mit dieser Methode kann die Fähigkeit der Testverbindungen, die Aufnahme von GABA ins Zellinnere durch die membranständigen GABA-Transportproteine zu inhibieren, ermittelt werden. Hierzu wird nach einer festgelegten Vorinkubationszeit der Zellsuspensionen mit verschiedenen Konzentrationen der Testverbindung tritiiertes GABA, [³H]GABA, zugegeben. Im Anschluss an genauestens definierte Inkubations-, Filtrations- und Waschschrte, wird die aufgenommene Menge an [³H]GABA mit Hilfe der Flüssigszintillationsspektroskopie bestimmt.

Die inhibitorische Potenz der Testverbindung am jeweiligen Transporter wird über den pIC₅₀-Wert angegeben. Der pIC₅₀-Wert ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der Konzentration an Testsubstanz, bei der die spezifische Aufnahme von GABA in die Zellen im Vergleich zum nicht-inhibierten spezifischen Uptake um 50% reduziert wird. Die spezifische Aufnahme wird aus der Differenz der Gesamtaufnahme an [³H]GABA in Gegenwart eines Inhibitors und der nichtspezifischen Aufnahme berechnet. Die nicht-spezifische Aufnahme wird in Gegenwart eines Überschusses an GABA (1 mM) ermittelt. Je größer die inhibitorische Potenz einer Testsubstanz ist, desto höher ist auch ihr pIC₅₀-Wert.

Sofern in der höchsten eingesetzten Konzentration der Testsubstanz (100 µM bzw. 1 mM) die Uptake-Inhibition nicht mindestens 50% betrug, wurde auf die Bestimmung des pIC₅₀-Wertes verzichtet. In diesen Fällen wird der Mittelwert der Prozentwerte des verbleibenden GABA-Uptakes bei der eingesetzten Konzentration angegeben. Um Prozentwerte besser mit pIC₅₀-Werten vergleichen zu können, kann man vereinfachend für alle Uptake-Werte ≥ 50% von einem pIC₅₀-Wert ≤ 4.0 ausgehen, sofern die Konzentration der Testsubstanz 100 µM betrug bzw. von einem pIC₅₀-Wert ≤ 3.0 bei einer Testsubstanzkonzentration von 1 mM.

Bindungsexperimente

Die Affinität der Testsubstanz zum Subtyp mGAT1 wurde in Bindungsstudien nach einem im Arbeitskreis von Zepperitz entwickelten Verfahren durchgeführt.^[208] Dabei werden in einem kompetitiven Bindungsassay die Affinitäten der Testsubstanzen indirekt über die Quantifizierung eines Markers bestimmt. Die Bestimmungen werden nicht, wie bei den Uptake-Experimenten üblich, mit ganzen Zellen, sondern mit mGAT1-Membranpräparationen durchgeführt. Die Membranpräparation wird dafür zunächst mit der Markersubstanz NO711 (**18**) in Gegenwart verschiedener Konzentration der Testsubstanz inkubiert. Der Marker konkurriert dabei mit der Testverbindung um die Bindungsstellen am Transportprotein mGAT1. Nach einer definierten Inkubationszeit wird nicht an das Protein gebundenes NO711 durch Filtrations- und Waschschrte vom gebundenen NO711 abgetrennt. Die gebundene Markersubstanz wird dann durch Denaturierung des Membranproteins freigesetzt. Hierzu werden die getrockneten Filterplatten mit MeOH behandelt und das Eluat, welches das zuvor gebundene NO711 (**18**) enthält, in einer 96-deepwell Platte aufgefangen. Die eluierte Menge an NO711 (**18**) kann dann über LC-MS/MS quantifiziert werden und erlaubt so Rückschlüsse auf die Bindungsaffinität der Testverbindung. Je höher die Affinität der Testsubstanz zum Protein ist, desto weniger Markersubstanz kann an der Bindungsstelle gebunden haben. Als Kenngröße der Affinität wird der pK_i -Wert angegeben, das heißt der negativ dekadische Logarithmus der Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_i . Der K_i -Wert kann nach Cheng und Prusoff^[209] mit Hilfe des IC_{50} der Testsubstanz, dem K_d von NO711 und der Markerkonzentration $[M]$ nach Formel 1 berechnet werden.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[M]}{K_d}}$$

Formel 1: Zusammenhang zwischen K_i und IC_{50} nach Cheng und Prusoff.

Der IC_{50} -Wert entspricht dabei der Konzentration an Testsubstanz, die benötigt wird, um 50% der spezifisch gebundenen Markersubstanz aus den Bindungsstellen zu verdrängen. Je größer der pK_i , desto höher ist die Bindungsaffinität der Testsubstanz zum Targetprotein mGAT1. Der pK_i wurde nur dann bestimmt, wenn die Testsubstanz in der höchsten verwendeten Konzentration (100 μ M bzw. 1 mM) mindestens 50% an Markersubstanz aus den Bindungsstellen verdrängt hat. Wurde kein pK_i -Wert ermittelt, so ist der Prozentwert des noch gebundenen Markers bei der eingesetzten Konzentration der Testverbindung angegeben. Beim Vergleich von Prozentwerten mit pK_i -Werten wird auch hier vereinfachend für Werte an noch gebundenem Marker > 50% ein $pK_i \leq 4.0$ angenommen sofern die Testverbindung in einer Konzentration von 100 μ M eingesetzt wurde bzw. von einem $pK_i \leq 3.0$ bei einer Testsubstanzkonzentration von 1mM.

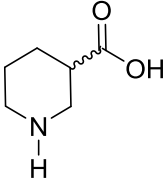
Bei allen pIC_{50} - bzw. pK_i -Werten die mit einer Fehlergrenze angegeben sind, handelt es sich um Mittelwerte \pm SEM (standard error of the mean) aus drei unabhängigen Experimenten ($n=3$), die für jede Konzentration in Triplikaten durchgeführt wurden. Bei Werten ohne Fehlergrenze wurde meist nur ein Experiment als Triplikat durchgeführt.

4.1 Testergebnisse der 4-substituierten Nipecotinsäurederivate

Wie bereits in der Einleitung erwähnt ist die (*RS*)-Nipecotinsäure (***rac*-135**) ein potenter Inhibitor des GABA-Uptakes. Mit Hilfe der im Arbeitskreis etablierten Testsysteme wurden für alle vier mGAT-Subtypen die pIC_{50} -Werte und an mGAT1 zudem der pK_i ermittelt (Tab. 30).

(*RS*)-Nipecotinsäure (***rac*-135**) weist moderate inhibitorische Potenz an den Targets mGAT1, mGAT3 und mGAT4 auf und nur eine sehr geringe Potenz zum Target mGAT2.

Tab. 30: Inhibitorische Potenz des Grundkörpers (*RS*)-Nipecotinsäure

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK_i \pm SEM	$pIC_{50} \pm$ SEM			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1		<i>rac</i>-135	54.8% ^a (100 μ M)	4.876 \pm 0.071	3.099 \pm 0.094	4.638 \pm 0.072	4.704 \pm 0.071

a) verbleibender Anteil (in %) an gebundenem NO711 (**18**) bei der angegebenen Konzentration.

Im folgenden Kapitel werden die biologischen Ergebnisse diskutiert, die die Nipecotinsäurederivate erzielten, die von mir hergestellt wurden.

4.1.1 Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate mit aliphatischen 4-Substituenten

Zunächst wurden Nipecotinsäurederivate, die lediglich mit einem aliphatischen Rest in der 4-Position substituiert sind, hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivität an mGAT1-mGAT4 getestet. Dabei sollte untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß die unterschiedlich gesättigten Seitenketten (Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyreste) einen Einfluss auf die inhibitorische Potenz und Subtypenselektivität des Grundkörpers haben.

Wie für die Methylester erwartet wurde, zeigten die Verbindungen **trans-69aa**, **ba** und **trans-69ea** eine sehr geringe Aktivität (Tab. 31, Einträge 1, 3 und 5). Ausgehend von **trans-69ba** führte eine Verlängerung der Seitenkette um eine Methyleinheit zu keiner nennenswerten Veränderung (Tab. 31, Eintrag 7). Der Einfluss der Kettenlänge wurde des Weiteren mit **trans-69ga** untersucht. Die zwei zusätzlichen Methyleinheiten im Vergleich zum Butenylderivat **trans-69ea** brachten ebenfalls keine Steigerung der Aktivität (Tab. 31, Eintrag 9). Exemplarisch wurde das *cis*-Diastereomer mit einem Hex-5-en-1-ylrest **cis-69ga** untersucht, wobei festzustellen war, dass kein wesentlicher Unterschied in der Potenz der getesteten Diastereomere besteht (Tab. 31, Eintrag 11). In der höchsten eingesetzten Konzentration von 100 µM konnte keine dieser Verbindungen den GABA-Uptake an einem der vier Transportersubtypen um mehr als 50% inhibieren.

Für die daraus durch Hydrolyse der Methylesterfunktion erhaltenen Carbonsäuren hoffte ich, dass deren inhibitorische Potenz erhöht sein könnte.

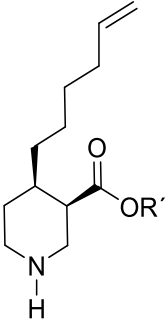
Wie aus Tabelle 31 entnommen werden kann, konnte diese Erwartung von keiner der dargestellten Aminosäuren erfüllt werden. Für die aus **trans-69aa** erhaltene Aminosäure **trans-70aa** wurde der höchste pIC₅₀-Wert am Target mGAT2 ermittelt (Tab. 31, Eintrag 2). Der Wert von 3.076 ist vergleichbar mit dem der (*RS*)-Nipecotinsäure, allerdings bricht die Uptake-Inhibition an allen anderen Transportern komplett ein. **trans-70ea** weist an keinem Transporter nennenswerte Aktivitäten auf (Tab. 31, Eintrag 4). Für die Carbonsäuren mit Butinylrest **trans-70ba** (pIC₅₀ = 3.241) und Pentinylrest **trans-70ca** (pIC₅₀ = 3.294) konnte ebenfalls die höchste Potenz an mGAT2 ermittelt werden (Tab. 31, Einträge 6 und 8). Die Aminosäure **trans-70ga** mit Hex-5-en-1-ylrest, besitzt mit pIC₅₀-Werten von 3.131 bzw. 3.187 schwache Aktivität an mGAT1 bzw. mGAT3. Zudem konnte auch erstmalig in der am höchsten eingesetzten Konzentration von 1 mM die Markersubstanz NO711 (**18**) mehr als 50% aus der spezifischen Bindung verdrängt werden pK_i = 3.087 (Tab. 31, Eintrag 10).

Die Aminosäure des *cis*-Diastereomers mit gleicher Kettenlänge **cis-70ga** weist hingegen keine nennenswerte inhibitorische Potenz bzw. Bindungsaffinität auf (Tab. 31, Eintrag 12).

Tab. 31: Ergebnisse der biologischen Prüfung der Nipecotinsäurederivate mit aliphatischen 4-Substituenten

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK _i ± SEM ^a	pIC ₅₀ ± SEM ^b				
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1		<i>trans</i> -69aa	R' = CH ₃	108.00% (100 μM)	88.60% (100 μM)	69.70% (100 μM)	62.10% (100 μM)	80.60% (100 μM)
2		<i>trans</i> -70aa	R' = H	91.70% (1 mM)	69.90% (1 mM)	3.076 ± 0.076	73.10% (1 mM)	87.50% (1 mM)
3		<i>trans</i> -69ea	R' = CH ₃	97.50% (100 μM)	83.10% (100 μM)	87.70% (100 μM)	68.60% (100 μM)	82.90% (100 μM)
4		<i>trans</i> -70ea	R' = H	79.90% (1 mM)	63.60% (1 mM)	81.20% (100 μM)	73.10% (1 mM)	86.10% (1 mM)
5		<i>trans</i> -69ba	R' = CH ₃	109.00% (100 μM)	93.40% (100 μM)	79.55% (100 μM)	85.10% (100 μM)	83.00% (100 μM)
6		<i>trans</i> -70ba	R' = H	88.90% (1 mM)	57.40% (1mM)	3.241 ± 0.098	77.20% (1 mM)	90.40% (1 mM)
7		<i>trans</i> -69ca	R' = CH ₃	99.80% (100 μM)	87.50% (100 μM)	86.20% (100 μM)	67.00% (100 μM)	75.20% (100 μM)
8		<i>trans</i> -70ca	R' = H	87.20% (1 mM)	2.939 ± 0.103	3.294 ± 0.075	73.00% (1 mM)	84.90% (1 mM)
9		<i>trans</i> -69ga	R' = CH ₃	99.70% (100 μM)	87.50% (100 μM)	68.30% (100 μM)	69.40% (100 μM)	76.20% (100 μM)
10		<i>trans</i> -70ga	R' = H	3.087 ± 0.054	3.131± 0.095	2.936	3.187 ± 0.142	89.90% (1 mM)

Tab. 31: (Fortsetzung)

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK_i \pm SEM ^a	$pIC_{50} \pm$ SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
12		<i>cis-69ga</i>	R' = CH ₃ 105.00% (100 μ M)	82.90% (100 μ M)	77.10% (100 μ M)	66.20% (100 μ M)	74.10% (100 μ M)
13		<i>cis-70ga</i>	R' = H 82.90% (1 mM)	66.60% (1 mM)	55.70% (1 mM)	73.70% (1 mM)	85.90% (1 mM)

a) %-Werte beim pK_i -Wert geben den verbleibenden Anteil an gebundenem NO711 (**18**) bei der angegebenen Konzentration an. b) %-Werte beim pIC_{50} -Wert geben den verbleibenden [³H]GABA-Uptake bei der angegebenen Konzentration an.

4.1.2 Testergebnisse der *N*-Methylnipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

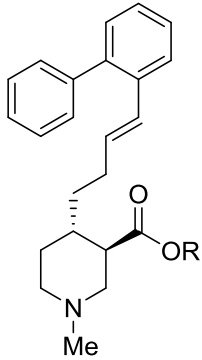
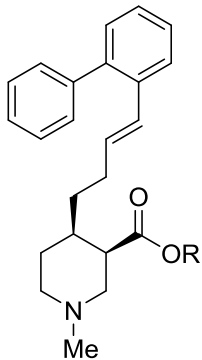
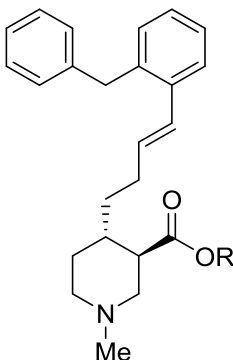
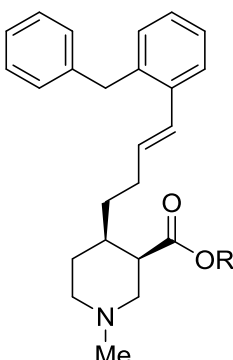
Die im Rahmen dieser Arbeit mittels Suzuki-Miyaura-Reaktion synthetisierten *N*-Methylnipecotinsäurederivate mit Alkenylspacer und daran terminal geknüpften unsymmetrischen Biarylreinheiten wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität an den murinen GABA-Transportproteinen untersucht.

Bei den *N*-Methylnipecotinsäuremethylesterderivaten mit Butenylspacer ***trans*-66eg** (Tab. 32, Eintrag 1) und ***trans*-66eh** (Tab. 32, Eintrag 5) zeigte das Derivat mit einem 2-Benzylphenylrest eine geringe inhibitorische Potenz an allen vier GABA-Transportern. Die pIC_{50} -Werte liegen alle über 4.00, lassen aber keine signifikante Subtypenselektivität erkennen. Eine Verlängerung der Kettenlänge um eine Methyleneinheit hat bei ***trans*-66fg** im Vergleich zu ***trans*-66eg** zu einer leichten Steigerung der inhibitorischen Potenz geführt. Zudem konnte im Bindungsexperiment an mGAT1 mit einem pK_i von 4.796 ein besserer Wert als für die (*RS*)-Nipecotinsäure ($pK_i = 54.0\%$) ermittelt werden (Tab. 32, Eintrag 9). Die Werte von ***trans*-66fh** (Tab. 32, Eintrag 11) sind vergleichbar mit denen des kettenkürzeren Derivats ***trans*-66eh**. Die hergestellten *cis*-Diastereomere mit Butenylspacer ***cis*-66eg** und ***cis*-66eh** zeigen ebenfalls schwache inhibitorische Potenz an allen vier Transportersubtypen (Tab. 32, Einträge 3 und 7), wobei für ***cis*-66eg** Unterschiede zum entsprechenden den *trans*-Diastereomeren mit gleicher Kettenlänge ***trans*-66eg** zu beobachten sind.

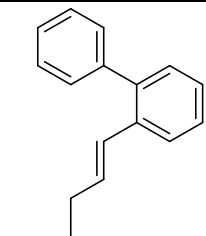
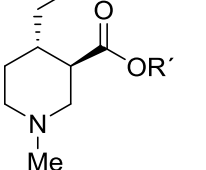
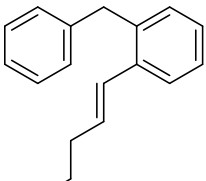
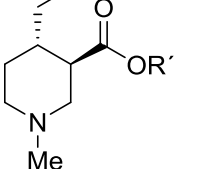
Interessant erschien nun, wie sich die durch Hydrolyse der Methylester erhaltenen freien Aminosäuren verhalten.

Wie aus Tabelle 32 hervorgeht, zeichnet sich für die freien Aminosäuren der *trans*-Diastereomere ***trans*-134eg, eh, fg** und ***trans*-134fh** eine Präferenz für den Transportersubtyp mGAT1 ab (Tab. 32, Einträge 2, 6, 10 und 12). Mit pIC_{50} -Werten zwischen 4.435 und 4.607 liegt die inhibitorische Potenz im Bereich der (*RS*)-Nipecotinsäure (***rac*-135**, $pIC_{50} = 4.876$, Tab. 30). Die Bindungsaffinitäten haben einen pK_i im Bereich von 4.140 bis 4.846. Das *cis*-Diastereomer ***cis*-134eg** mit Biphenyl-2-ylrest weist hingegen an mGAT3 ($pIC_{50} = 4.607$) den höchsten Wert auf und zeigt nur schwache Bindungsaffinität an mGAT1 (Tab. 32, Eintrag 4). Das *cis*-Diastereome ***cis*-134eh** weist an keinem Subtyp signifikante inhibitorische Potenz auf (Tab. 32, Eintrag 8).

Tab. 32 Ergebnisse der biologischen Prüfung der *N*-Methylnipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

Eintrag	Struktur	Verbindung		pK _i ± SEM ^a	pIC ₅₀ ± SEM ^b			
					mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1		trans-66eg	R' = CH ₃	62.10% (100 μM)	64.40% (100 μM)	67.00% (100 μM)	3.764 (100 μM)	55.30% (100 μM)
2		trans-134eg	R' = H	4.846	4.576 ± 0.095	108.0% (100 μM)	67.90% (100 μM)	75.50% (100 μM)
3		cis-66eg	R' = CH ₃	4.543	4.438	4.528	4.761	4.410
4		cis-134eg	R' = H	72.30% (100 μM)	3.968	74.10% (100 μM)	4.607	81.30% (100 μM)
5		trans-66eh	R' = CH ₃	4.455	4.558 (100 μM)	4.488 (100 μM)	4.360 (100 μM)	4.700 ± 0.220
6		trans-134eh	R' = H	4.400	4.435	91.20% (100 μM)	65.00% (100 μM)	65.00% (100 μM)
7		cis-66eh	R' = CH ₃	4.581	4.748	4.521	4.765	4.315
8		cis-134eh	R' = H	77.30%	82.30%	95.90%	83.20%	63.40%

Tab. 32: (Fortsetzung)

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK_i \pm SEM ^a	$pIC_{50} \pm$ SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
9		trans-66fg R' = CH ₃	4.796	4.417	4.856	4.444	4.544
10		trans-134fg R' = H	4.140	4.459	90.80% (100 μM)	53.80% (100 μM)	57.90% (100 μM)
11		trans-66fh R' = CH ₃	4.618	4.508	4.648	4.547	4.665
12		trans-134fh R' = H	4.399	4.607	87.20% (100 μM)	4.071	45.70% (100 μM)

a) %-Werte beim pK_i -Wert geben den verbleibenden Anteil an gebundenem NO711 (**18**) bei der angegebenen Konzentration an.b) %-Werte beim pIC_{50} -Wert geben den verbleibenden [³H]GABA-Uptake bei der angegebenen Konzentration an.

4.1.3 Testergebnisse der *N*-Methylnipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position

Die über Sonogashira Reaktion mit Aryliodiden erhaltenen Nipecotinsäurederivate enthalten mit dem Alkiny Spacer ein lineares Strukturelement, an das eine unsymmetrische Biaryleinheit geknüpft ist. In der biologischen Prüfung sollte der Einfluss der im Vergleich zu den Derivaten mit Doppelbindung in der Seitenkette geänderten, räumlichen Struktur auf die inhibitorische Potenz der Substanzen an mGAT1-mGAT4 sowie auf die Bindungsaffinität zu mGAT1 untersucht werden.

Die Ester ***trans*-66bg**, ***bh***, ***cg***, und ***trans*-66ch** weisen alle eine schwache, nicht subtypen-selektive inhibitorische Potenz auf. Die pIC_{50} -Werte für alle GABA-Transportproteine sind größer als 4.00 und kleiner als 5.00 (Tab. 33, Einträge 1, 3, 5 und 7). Die kettenlängere Verbindung mit Biphenylrest ***trans*-66cg** (Tab. 33, Eintrag 5) weist eine geringfügig höhere inhibitorische Potenz an allen GAT-Subtypen auf als ***trans*-66bg** (Tab. 33, Eintrag 1). Für die Nipecotinsäureester mit einem 2-Benzylphenylrest ***trans*-66bh** und ***trans*-66ch** wurden geringfügig höhere pIC_{50} -Werte als für die analogen Derivate mit Biphenylrest ermittelt, mit den höchsten Werten für den Subtyp mGAT4 (Tab. 33, Einträge 3 und 7). Die Selektivitätsunterschiede sind allerdings gering.

Nach erfolgter Hydrolyse sind für die resultierenden freien Aminosäuren ***trans*-134bg** und ***trans*-134bh** keine nennenswerten inhibitorischen Potenzen mehr zu verzeichnen (Tab. 33, Einträge 2 und 4). Der gleiche Trend konnte auch in den Bindungsexperimenten beobachtet werden. Die um eine Methylengruppe längeren Aminosäuren ***trans*-134cg** und ***trans*-134ch** weisen immerhin noch eine geringe inhibitorische Potenz auf, mit leichter Präferenz für mGAT1 (Tab. 33, Einträge 6 und 8). Allerdings zeigen die pIC_{50} -Werte für mGAT1 mit 4.427 für ***trans*-134cg** (Tab. 33, Eintrag 6) und 4.586 für ***trans*-134ch** (Tab. 33, Eintrag 8) nur eine schwache inhibierende Wirkung. Die Tendenz der Uptake-Experimente konnte im Bindungsassay bestätigt werden.

Tab. 33: Ergebnisse der biologischen Prüfung der *N*-Methylnipecotinsäurederivate ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK_i \pm SEM ^a	$pIC_{50} \pm$ SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1		trans-66bg R' = CH ₃	4.342	4.363	4.255	4.475	4.382
2		trans-134bg R' = H	86.50% (100 μ M)	79.80% (100 μ M)	68.40% (100 μ M)	81.90% (100 μ M)	81.10% (100 μ M)
3		trans-66bh R' = CH ₃	4.756	4.650	4.564	4.752	4.854
4		trans-134bh R' = H	73.90% (100 μ M)	60.90% (100 μ M)	57.50% (100 μ M)	71.00% (100 μ M)	84.40% (100 μ M)
5		trans-66cg R' = CH ₃	4.480	4.754	4.479	4.773	4.542
6		trans-134cg R' = H	64.40% (100 μ M)	4.427	51.90% (100 μ M)	56.40% (100 μ M)	69.40% (100 μ M)
7		trans-66ch R' = CH ₃	4.441	4.756	4.698	4.910	4.921
8		trans-134ch R' = H	4.544	4.586	61.20% (100 μ M)	79.80% (100 μ M)	50.00% (100 μ M)

a) %-Werte beim pK_i -Wert geben den verbleibenden Anteil an gebundenem NO711 (**18**) bei der angegebenen Konzentration an.b) %-Werte beim pIC_{50} -Wert geben den verbleibenden [³H]GABA-Uptake bei der angegebenen Konzentration an.

4.1.4 Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

Ein Hauptaugenmerk der Arbeit lag in der Synthese von Nipecotinsäurederivaten mit sekundärer Aminfunktion und freier Carboxylfunktion, wie sie auch im Grundkörper der (*RS*)-Nipecotinsäure vorhanden ist. Neben der Carboxylfunktion zeigt der Piperidinstickstoff, wie aus Molecular-Modeling-Studien hervorgeht,^[58] polare Wechselwirkungen mit dem Peptidgerüst der Bindungstasche und trägt somit maßgeblich zur inhibitorischen Potenz der Verbindung bei. Durch Suzuki-Miyaura-Reaktion wurden im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe von 4-substituierten Nipecotinsäurederivaten mit Biphenyl-2-yl- und 2-Benzylphenylresten synthetisiert, deren inhibitorische Potenz untersucht werden sollte. Dabei galt es auch festzustellen, welchen Einfluss die Länge der Seitenkette auf die Aktivität der Verbindung hat.

Die entsprechenden Ester-Derivate mit Butenylspacer **trans-69eg** und **trans-69eh** weisen an allen vier murinen Transportersubtypen mGAT1-4 eine geringe inhibitorische Potenz auf (Tab. 34, Einträge 1 und 5). Beim kettenlängeren Derivat **trans-69fg** konnte eine leichte Erhöhung der inhibitorischen Potenz für die Subtypen mGAT2 ($pIC_{50} = 4.797$) und mGAT4 ($pIC_{50} = 4.831$) beobachtet werden (Tab. 34, Eintrag 9). Die Verbindung **trans-69fh** welche einen 2-Benzylphenylrest am Pentenylspacer trägt, zeigt an allen Transportproteinen eine deutlich erhöhte inhibitorische Potenz im Vergleich zum kettenkürzeren Pendant **trans-69eh**. Die höchste Aktivität weist die Verbindung an mGAT3 ($pIC_{50} = 5.149$) auf, jedoch ist keine Subtypenselektivität erkennbar (Tab. 34, Eintrag 13). Eine weitere Verlängerung des Spacers führte beim Nipecotinsäurederivat mit Biphenyl-2-ylrest **trans-69gg** zu einer weiteren Steigerung der inhibitorischen Potenz (im Vergleich zu **trans-69fg**, Tab. 34, Eintrag 17). Die pIC_{50} -Werte sind für alle GAT-Subtypen knapp über 5.00 oder geringfügig unter 5.00 und zeigen somit auch eine höhere inhibitorische Potenz als der eingesetzte Grundkörper (*RS*)-Nipecotinsäure (Tab. 30, Eintrag 1). Für das Nipecotinsäurederivat mit Hexenylspacer und 2-Benzylphenylrest **trans-69gh** konnte keine weitere Steigerung der inhibitorischen Potenz im Vergleich zur Verbindung mit Pentenylspacer **trans-69fh** beobachtet werden (Tab. 34, Eintrag 21). In den Bindungsexperimenten an mGAT1 konnten für die Derivate mit Biphenyl-2-yl- und 2-Benzylphenyleinheit allerdings keine höheren Affinitäten für größere Spacerlängen beobachtet werden.

Betrachtet man die *cis*-Diastereomere mit Butenylspacer, so konnte für **cis-69eg** kein nennenswerter Unterschied in Bezug auf das *trans*-Diastereomer **trans-69eg** festgestellt werden. Die inhibitorische Potenz ist an allen vier Transportersubtypen gering (Tab. 34, Eintrag 3). Das *cis*-Derivat mit 2-Benzylphenylrest **cis-69eh** weist hingegen an den Transportern mGAT2-mGAT4 eine gegenüber dem *trans*-Diastereomer leicht gesteigerte inhibitorische Potenz, mit pIC_{50} -Werten knapp unterhalb von 4.90 auf (Tab. 34, Eintrag 7). Die Kettenverlängerung um eine Methyleneinheit hat auch bei den *cis*-Diastereomeren **cis-69fg**, **fh** den gleichen Effekt wie zuvor beobachtet, nämlich dass die inhibitorische

Potenz, zumindest meistens, leicht ansteigt (Tab. 34, Einträge 11 und 15). Die *cis*-Diastereomere mit Pentenylspacer zeigen an allen GABA-Transportern eine ähnlich hohe inhibitorische Potenz, mit pIC_{50} -Werten knapp über 5.00 oder geringfügig unter 5.00. Die Verbindungen zeigen jedoch keine Präferenz zu einem bestimmten Transportersubtyp. Eine weitere Kettenverlängerung zu den Nipecotinsäurederivaten mit Hexenylspacer hat bei den *cis*-Diastereomeren keine weitere Steigerung, aber auch keine nennenswerte Abnahme der pIC_{50} -Werte gebracht (Tab. 34, Einträge 19 und 23).

Wie aus anderen Arbeiten im Arbeitskreis hervorging, haben Nipecotinsäurederivate mit halogensubstituierter Biphenyleinheit in der lipophilen Seitenkette häufig eine im Vergleich zum unsubstituierten Biphenylderivat gesteigerte inhibitorische Potenz. Aus diesem Grund waren exemplarisch einige Nipecotinsäurederivate mit Pentenylspacer ***trans*-69fj**, ***fk*** und ***trans*-69fl** hergestellt worden, die im zweiten Phenylring verschiedene Halogensubstituenten tragen (Tab. 34, Einträge 25, 27 und 29). Verbindung ***trans*-69fj**, welche einen Chlorsubstituenten in *ortho*-Position des zweiten Phenylrestes trägt, zeigt im Vergleich zum unsubstituierten Biphenyl-2-ylderivat ***trans*-69fg** (Tab. 34, Eintrag 9) einen geringfügigen Anstieg der inhibitorischen Potenz an allen vier GABA-Transportproteinen mGAT1-4 (Tab. 34, Eintrag 25). Der Chlorsubstituent hat allerdings zu keiner Steigerung der Subtypenselektivität geführt und die Steigerung der Bindungsaffinität zu mGAT1 ist gering. Das Derivat mit *ortho*-Chlor und *para*-Fluor Substituenten im zweiten Ring ***trans*-69fk** zeigt ebenfalls eine leichte Steigerung der inhibitorischen Potenz im Vergleich zum unsubstituierten Biphenyl-2-ylderivat ***trans*-69fg** (Vergleiche Tab. 34, Eintrag 27 mit Eintrag 9). Der zusätzliche Fluor-Substituent in *para*-Position bei ***trans*-69fk** hat keine nennenswerte Veränderung im Vergleich zum *ortho*-Chlor substituiertem Derivat ***trans*-69fj** gebracht. Wie sich bei der Untersuchung von ***trans*-69fl** gezeigt hat, wird auch beim zweifach fluorierten Derivat, mit Fluor in *ortho*- und *para*-Position des zweiten Phenylrings, eine gegenüber dem unsubstituierten Biphenyl-2-yl-derivat ***trans*-69fg** gesteigerte inhibitorische Potenz ermittelt (Tab. 34, Eintrag 29). Alle pIC_{50} -Werte liegen knapp unterhalb von 5.00. Der Austausch des *ortho*-Chlor Substituenten gegen einen *ortho*-Fluor Substituenten (Vergleiche Tab. 34, Eintrag 25 mit Eintrag 27) hat keinen Einfluss auf die inhibitorische Potenz gehabt. Die Bindungsaffinität an mGAT1 ist für alle mit Halogenen substituierten Derivate vergleichbar, mit pK_i -Werten von etwa 4.7.

Tab. 34 Ergebnisse der biologischen Prüfung Nipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK_i \pm SEM ^a	$pIC_{50} \pm$ SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1		<i>trans</i> -69eg R' = CH ₃	4.226	4.660	4.357	4.589	4.590
2		<i>trans</i> -70eg R' = H	4.479	4.218 \pm 0.092	88.70% (100 μ M)	53.50% (100 μ M)	84.70% (100 μ M)
3		<i>cis</i> -69eg R' = CH ₃	4.056	4.563	4.593	4.704	4.259
4		<i>cis</i> -70eg R' = H	76.20 (100 μ M)	68.60% (100 μ M)	81.20% (100 μ M)	55.30% (100 μ M)	63.50% (100 μ M)
5		<i>trans</i> -69eh R' = CH ₃	4.700	4.615	4.507	4.515	4.623
6		<i>trans</i> -70eh R' = H	79.00% (100 μ M)	86.30% (100 μ M)	85.10% (100 μ M)	78.10% (100 μ M)	92.40% (100 μ M)
7		<i>cis</i> -69eh R' = CH ₃	4.443	4.573	4.722 \pm 0.104	4.840 \pm 0.045	4.857 \pm 0.164
8		<i>cis</i> -70eh R' = H	79.60% (100 μ M)	43.90% ^c (100 μ M)	62.50% (100 μ M)	4.204	49.70% ^c (100 μ M)

Tab. 34: (Fortsetzung)

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK _i ± SEM ^a	pIC ₅₀ ± SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
9		trans-69fg R' = CH ₃	4.548	4.645	4.797	4.509	4.831
10		trans-70fg R' = H	86.60% (100 μM)	73.90% (100 μM)	98.30% (100 μM)	75.70% (100 μM)	76.10% (100 μM)
11		cis-69fg R' = CH ₃	4.651	4.999 ± 0.082	4.954	5.033 ± 0.227	4.942
12		cis-70fg R' = H	45.90% ^c (100 μM)	4.175	64.80% (100 μM)	54.50% (100 μM)	52.50% (100 μM)
13		trans-69fh R' = CH ₃	4.787	4.932	4.954	5.149 ± 0.107	4.955 ± 0.084
14		trans-70fh R' = H	4.113	3.971	61.40% (100 μM)	4.101 ± 0.081	4.152
15		cis-69fh R' = CH ₃	4.521	4.918	4.973	5.091 ± 0.077	4.927 ± 0.099
16		cis-70fh R' = H	4.167	4.193	4.489	4.162	4.339

Tab. 34: (Fortsetzung)

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK_i \pm SEM ^a	$pIC_{50} \pm$ SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
17		trans-69gg R' = CH ₃	4.621	5.031 \pm 0.035	4.956 \pm 0.078	4.887	5.029 \pm 0.072
18		trans-70gg R' = H	4.144	4.122	63.70% (100 μ M)	4.352 \pm 0.099	4.078
19		cis-69gg R' = CH ₃	4.589	4.956	5.026 \pm 0.063	4.919 \pm 0.077	5.039 \pm 0.104
20		cis-70gg R' = H	4.562	4.611	4.282	4.444	4.435
21		trans-69gh R' = CH ₃	4.604	4.863	5.009 \pm 0.076	4.845	4.965 \pm 0.068
22		trans-70gh R' = H	78.50% (100 μ M)	60.50% (100 μ M)	68.30% (100 μ M)	52.30% (100 μ M)	4.620 \pm 0.041
23		cis-69gh R' = CH ₃	4.674	4.966	5.035 \pm 0.044	5.018 \pm 0.053	5.068 \pm 0.063
24		cis-70gh R' = H	4.451	51.90%	4.018	4.477	4.341

Tab. 34: (Fortsetzung)

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK _i ± SEM ^a	pIC ₅₀ ± SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
25		trans-69fj R' = CH ₃	4.678	4.882	4.956	4.875	4.961 ± 0.037
26		trans-70fj R' = H	4.146	3.795	58.90% (100 μM)	4.147	4.154
27		trans-69fk R' = CH ₃	4.741	4.973	5.080 ± 0.095	4.855 ± 0.057	4.982 ± 0.036
28		trans-70fk R' = H	4.189	4.263	4.167	4.487	4.426
29		trans-69fl R' = CH ₃	4.753	4.989	4.941	4.921 ± 0.105	4.988 ± 0.054
30		trans-70fl R' = H	78.10% (100 μM)	71.20% (100 μM)	67.40% (100 μM)	64.30% (100 μM)	60.90% (100 μM)

a) %-Werte beim pK_i-Wert geben den verbleibenden Anteil an gebundenem NO711 (**18**) bei der angegebenen Konzentration an.b) %-Werte beim pIC₅₀-Wert geben den verbleibenden [³H]GABA-Uptake bei der angegebenen Konzentration an. c) pIC₅₀-Wert konnte nicht ermittelt werden. Angegeben ist der Mittelwert in % aus zwei individuellen Bestimmungen.

Die aus den in Tab. 34 aufgeführten Estern erhaltenen Aminosäuren waren von größtem Interesse im Hinblick auf ihre inhibitorische Potenz gegenüber den jeweiligen GAT-Subtypen. Sie besitzen als Grundkörper die (*RS*)-Nipecotinsäure, die in 4-Position einen Alkenylspacer mit einer Länge von vier bis sechs Kohlenstoffatomen trägt, an den verschiedene Biaryleinheiten geknüpft sind.

Wie aus Tabelle 34, Einträge 2, 6, 10, 14, 18 und 22 erkennbar ist, sinkt die inhibitorische Potenz der freien Aminosäuren **trans-70eg**, **eh**, **fg**, **fh**, **gg** und **trans-70gh** im Vergleich zu der der jeweiligen Ester (Tab. 34, Einträge 1, 5, 9, 13, 17 und 21), an allen vier GABA-Transportproteinen. Für das *trans*-Diastereomer mit Butenylspacer **trans-70eg** kann lediglich an mGAT1 mit einem pIC_{50} von 4.218 noch eine geringe inhibitorische Potenz festgestellt werden, für alle anderen Subtypen liegen die Werte unter 4.00 (Tab. 34, Eintrag 2). Verbindung **trans-70eh** besitzt mit pIC_{50} -Werten unterhalb von 4.00 keine inhibitorische Potenz (Tab. 34, Eintrag 6) an mGAT1-4. Auch die Aminosäuren mit Pentenylspacer **trans-70fg** und **trans-70fh** besitzen keine nennenswerte inhibierende Wirkung auf die murinen GABA-Transportproteine (Tab. 34, Einträge 10 und 14). Für die Carbonsäure mit Hexenylspacer **trans-70gg** konnte immerhin eine geringe inhibitorische Potenz an mGAT3 ($pIC_{50} = 4.352$) ermittelt werden, wenngleich die Subtypenselektivität nicht besonders deutlich ist (Tab. 34, Eintrag 18). Die Aminosäure mit Hexenylspacer und 2-Benzylphenylrest **trans-70gh** zeigt die höchste inhibitorische Potenz an mGAT4 ($pIC_{50} = 4.620$). An allen anderen Subtypen liegt der pIC_{50} unterhalb von 4.00 (Tab. 34, Eintrag 22).

Für die ebenfalls getesteten Aminosäuren der *cis*-Diastereomere **cis-70eg**, **eh**, **fg**, **fh**, **gg** und **cis-70gh** wurde, wie auch bei Aminosäuren der *trans*-Diastereomere beobachtet werden konnte, ein deutliches Absinken der inhibitorischen Potenz nach der Hydrolyse festgestellt (Tab. 34, Einträge 4, 8, 12, 16, 20 und 24). Von den Derivaten mit Butenylspacer liegen bei **cis-70eg** alle gemessenen Werte unterhalb einem pIC_{50} von 4.00 (Tab. 34, Eintrag 4). Bei **cis-70eh** liegt lediglich der Wert für mGAT3 ($pIC_{50} = 4.204$) über 4.00, für alle anderen Subtypen zeigt sich keine nennenswerte inhibitorische Potenz (Tab. 34, Eintrag 8). Die Aminosäure **cis-70fg** mit um einer Methyleneinheit verlängerter Seitenkette zeigt eine geringfügig höhere inhibitorische Potenz an mGAT1 als das vergleichbare Derivat mit Butenylspacer **cis-70eg** (Vergleiche Tab. 34, Einträge 12 und 4). Bei der Aminosäure **cis-70fh** wird dieser leicht ansteigende Trend besser bei Vergleich der pK_i -Werte aus den Bindungsexperimenten deutlich (Vergleiche Tab. 34, Einträge 16 und 8). Von den Aminosäuren der *cis*-Diastereomere mit Hexenylspacer **cis-70gg**, **gh** konnte für **cis-70gg** eine leichte, nicht signifikante Präferenz für mGAT1 ($pIC_{50} = 4.611$) beobachtet werden (Tab. 34, Eintrag 20). Zudem wurde in den Bindungsexperimenten mGAT1 der für die N-entschützten Aminosäuren höchste pK_i -Wert von 4.562 ermittelt, der die festgestellte inhibitorische Potenz bestätigt (Tab. 34, Eintrag 20). Das 2-Benzylphenylderivat mit gleicher Kettenlänge **cis-70gh** zeigt wiederum eine leichte Präferenz für die Subtypen mGAT3 und mGAT4 (Tab. 34, Eintrag 24). Die ermittelten Unterschiede in den pIC_{50} -Werten zu mGAT1 und mGAT2

sind allerdings kleiner als eine halbe log Einheit. Der an mGAT1 ermittelte pK_i von 4.451 für **cis-70gh** ist vergleichbar mit dem des Biphenyl-2-ylderivats **cis-70gg**.

Leider zeigen auch die aus den Methylestern mit halogensubstituierter Biphenyleinheit generierten Aminosäuren **trans-70fj**, **fk** und **trans-70fl** nur eine sehr geringe inhibitorische Potenz. Für die Aminosäure mit einem Chlorsubstituent in *ortho*-Position des zweiten Phenylrings **trans-70fj** liegen die pIC_{50} -Werte für mGAT3 und mGAT4 bei 4.15, für die Transportersubtypen mGAT1 und mGAT2 sogar unterhalb von 4.00 (Tab. 34, Eintrag 26). Die Aminosäure mit einem *ortho*-Chlor- und einem *para*-Fluor-Substituent im zweiten Phenylring **trans-70fk** zeigt ebenfalls eine geringe, allerdings gegenüber dem *ortho*-Chlorderivat **trans-70fj** leicht höhere inhibitorische Potenz an allen GAT-Subtypen (Tab. 34, Eintrag 28). Die inhibitorische Wirkung ist stärker ausgeprägt an mGAT3 ($pIC_{50} = 4.487$) und mGAT4 ($pIC_{50} = 4.426$). Bei der zweifach Fluor-substituierten Aminosäure **trans-70fl** konnte keinerlei inhibitorische Potenz festgestellt werden (Tab. 34, Eintrag 30). Alle pIC_{50} -Werte liegen unterhalb von 4.00.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die in die 4-Position der (*RS*)-Nipecotinsäure eingeführten lipophilen Reste mit Alkenylspacer nicht zur gewünschten Erhöhung der inhibitorischen Potenz des Grundkörpers geführt haben. Der Einfluss der Kettenlänge hat lediglich einen geringen Einfluss auf die Potenz der Verbindungen gezeigt. Mit wachsender Kettenlänge steigt die inhibierende Wirkung der Verbindungen gering an, sodass die höchsten pIC_{50} -Werte in der Regel bei den Aminosäuren mit Hexenylspacer gefunden werden. Die dargestellten Aminosäuren weisen allerdings unabhängig von ihrer Stereochemie, der Länge des Spacers und dem verwendeten aromatischen Rest keine ausgeprägte Selektivität für einen speziellen GABA-Transportersubtyp auf. Da die inhibitorische Potenz der Aminosäuren wider Erwarten deutlich geringer ausfällt als die der entsprechenden Methylester, kann man vermuten, dass die Bindung der Nipecotinsäuremethylesterderivate eher unspezifischer Natur ist. Die eingeführten Reste scheinen dafür zu sorgen, dass die Testverbindung nicht die geeignete Bindungspose in der Bindungstasche der GABA-Transportproteine einnehmen kann.

4.1.5 Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position

Wie bereits erwähnt erzwingt die Dreifachbindung in der Seitenkette der (*RS*)-Nipecotinsäure eine andere Orientierung der Moleküle in der Bindungstasche im Vergleich zu Nipecotinsäurederivaten mit Alkenylspacer. Der Einfluss der räumlichen Struktur der Substanzen auf die inhibitorische Potenz an mGAT1-mGAT4 sowie auf die Bindungsaffinität zu mGAT1 sollte in der biologischen Prüfung untersucht werden. Dabei hoffte ich, dass die Zielverbindung über die freie Carboxyl- und Aminfunktion, in gleicher Weise wie die unsubstituierte (*RS*)-Nipecotinsäure in die S1-Bindungstasche des GABA-Transporters eindockt. Dabei soll der Alkinylspacer mit seinem aromatischen Rest ins extrazelluläre Vestibül ragen wo durch lipophile Wechselwirkungen zusätzliche Bindungsenergie gewonnen werden kann.

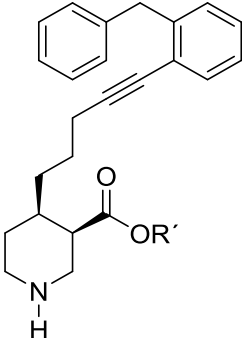
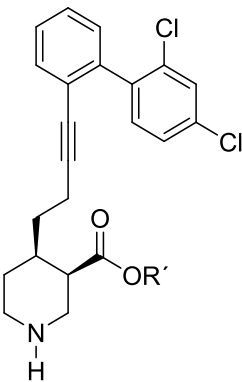
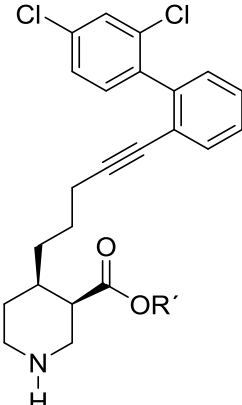
Zunächst wurden die durch Sonogashira-Reaktion synthetisierten Nipecotinsäuremethylester getestet. Die Verbindungen mit Butinylspacer ***trans-69bg***, ***cis-69bg*** und ***cis-69bh*** zeigen dabei auf allen Transportersubtypen eine mäßige Potenz, wobei ***trans-69bg*** und ***cis-69bg*** eine leichte Präferenz für mGAT4 zeigten (Tab. 35, Einträge 1 und 3). Die Kettenverlängerung um eine Methyleinheit hat bei ***cis-69ch*** bis auf mGAT2, an allen Transportern zu einer kleinen Steigerung der inhibitorischen Potenz geführt (Vergleiche Tab. 35 Einträge 5 und 9). Der im Bindungsexperiment für mGAT1 ermittelte pK_i von 4.327 liegt allerdings merklich unterhalb des im Uptake-Experiment ermittelten pIC_{50} -Werts von 4.909 für mGAT1 (Tab. 35, Eintrag 9). Das Biphenylderivat mit Pentinylspacer ***cis-69cg*** zeigt ebenfalls geringe Potenz an allen vier GABA Transportern, allerdings ohne erkennbare Subtypenselektivität (Tab. 35, Eintrag 7). Exemplarisch wurde auch für die Nipecotinsäurederivate mit Dreifachbindung in der Seitenkette der Einfluss von Halogensubstituenten im Biphenyl-2-ylrest auf die inhibierende Wirkung der Testverbindung untersucht. Wie aus Tabelle 35 Einträge 11 und 13 ersichtlich ist, führen die Halogensubstituenten in ***cis-69bm*** und ***cis-69cm***, wie zuvor auch bei den Nipecotinsäurederivaten mit Alkenylspacer beobachtet werden konnte, zu einer geringen Steigerung der inhibitorischen Potenz an allen GABA-Transportern (Vergleiche Tab. 35, Einträge 11 und 13 mit Tab. 35, Einträge 3 und 7). Sowohl das 2',4'-dichlorsubstituierte Biphenylderivat mit Butinylspacer ***cis-69bm*** als auch der entsprechende Nipecotinsäuremethylester mit Pentinylspacer ***cis-69cm*** zeigen jeweils die höchste Potenz am Target mGAT4, mit pIC_{50} -Werten von 4.835 für ***cis-69bm*** und 5.110 für ***cis-69cm***.

Nach Hydrolyse der Methylesterfunktion ging bei den drei unsubstituierten Aminosäuren mit Butinylspacer, ***trans-70bg***, ***cis-70bg*** und ***cis-70bh*** jegliche inhibitorische Potenz verloren. Die pIC_{50} -Werte für alle GABA-Transportproteine sind kleiner als 4.00 (Tab. 35, Einträge 2, 4 und 6). Dieser Trend wurde auch in den Bindungsexperimenten an mGAT1 bestätigt. Von den Aminosäuren mit Pentinylspacer ***cis-70cg*** (Tab. 35, Eintrag 8) und ***cis-70ch*** (Tab. 35, Eintrag 10), weist lediglich das Derivat mit 2-Benzylphenylrest ***cis-70ch*** eine geringe inhibierende Wirkung auf die GABA-

Transportproteine auf. Wiederum konnte keine Selektivität bezüglich eines bestimmten GAT-Subtyps festgestellt werden. Erstaunlicherweise weisen die halogensubstituierten Aminosäuren **cis-70bm** (Tab. 35, Eintrag 12) und **cis-70cm** (Tab. 35, Eintrag 14) noch eine geringe inhibitorische Wirkung auf. Beide Aminosäuren zeigen die höchste Potenz an den Subtypen mGAT3 und mGAT4, wobei **cis-70cm** die potenteste Aminosäure mit Dreifachbindung in der Seitenkette ist ($pIC_{50} = 4.701$ für mGAT3, 4.669 für mGAT4). Beim Vergleich der Testergebnisse von Estern und Aminosäuren fällt auf, dass die inhibitorische Potenz nach der Spaltung der Esterfunktion deutlich absinkt. Die inhibitorische Wirkungen der in diesem Kapitel diskutierten Ester sind daher wahrscheinlich auf unspezifische Wechselwirkungen zurückzuführen. Die Tatsache, dass die halogensubstituierten Aminosäuren **cis-70bm** und **cis-70cm** noch mäßige inhibierende Wirkungen aufweisen, kann darauf zurückzuführen sein, dass über die Halogenreste bindungsverstärkende Wechselwirkungen bestehen.

Eintrag	Struktur	Verbindung	R'	pK _i ± SEM ^a	pIC ₅₀ ± SEM ^b			
					mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1		trans-69bg	R' = CH ₃	4.120	4.434	4.500	4.668	4.853
2		trans-70bg	R' = H	60.80% (100 μM)	67.20% (100 μM)	70.60% (100 μM)	81.20% (100 μM)	61.50% (100 μM)
3		cis-69bg	R' = CH ₃	61.80%	4.188	4.571	4.321	4.268
4		cis-70bg	R' = H	83.90% (100 μM)	60.40% (100 μM)	52.00% (100 μM)	58.20% (100 μM)	86.90% (100 μM)
5		cis-69bh	R' = CH ₃	4.134	4.625	4.665	4.669	4.982
6		cis-70bh	R' = H	82.70% (100 μM)	70.10% (100 μM)	68.40% (100 μM)	53.90% (100 μM)	63.90% (100 μM)
7		cis-69cg	R' = CH ₃	58.30% (100 μM)	4.459	4.136	4.761	4.549
8		cis-70cg	R' = H	83.10% (100 μM)	80.00% (100 μM)	67.70% (100 μM)	72.90% (100 μM)	77.80% (100 μM)

Tab. 35: (Fortsetzung)

Eintrag	Struktur	Verbindung	pK_i \pm SEM ^a	$pIC_{50} \pm$ SEM ^b			
				mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
9		<i>cis-69ch</i> R' = CH ₃	4.327	4.909	4.570	4.971 \pm 0.102	5.073 \pm 0.096
10		<i>cis-70ch</i> R' = H	4.508	4.389	51.10% (100 μ M)	4.425	4.204
11		<i>cis-69bm</i> R' = CH ₃	4.265	4.429	4.638	4.736	4.835
12		<i>cis-70bm</i> R' = H	64.10% (100 μ M)	4.178	4.181	4.641	4.591
13		<i>cis-69cm</i> R' = CH ₃	4.434	4.706	4.701	4.976 \pm 0.034	5.110 \pm 0.048
14		<i>cis-70cm</i> R' = H	4.738	4.548	4.257	4.701	4.669

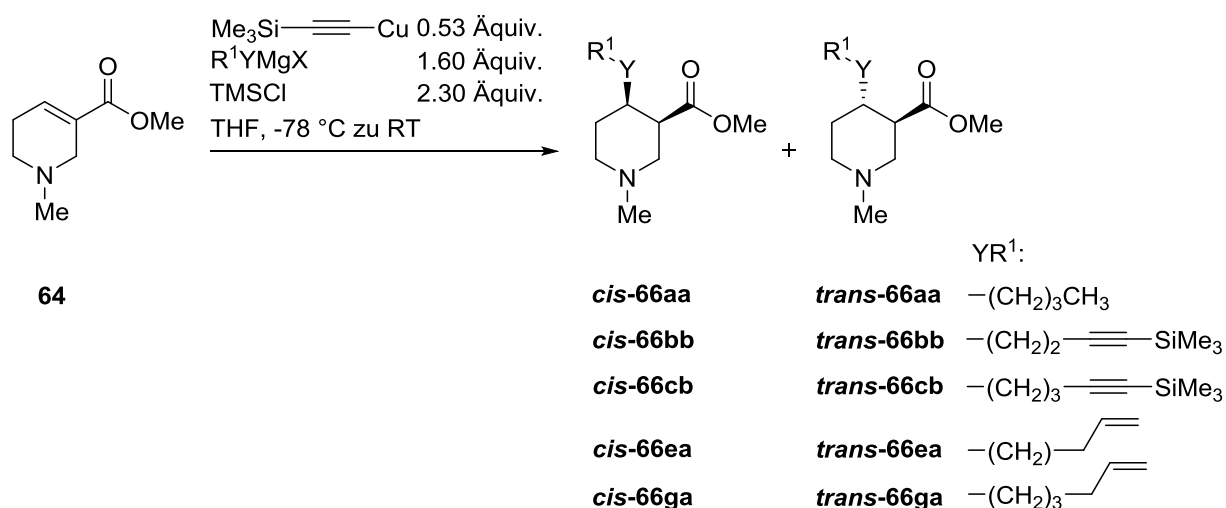
a) %-Werte beim pK_i -Wert geben den verbleibenden Anteil an gebundenem NO711 (**18**) bei der angegebenen Konzentration an.b) %-Werte beim pIC_{50} -Wert geben den verbleibenden [³H]GABA-Uptake bei der angegebenen Konzentration an.

5 Zusammenfassung

Ziel meiner Arbeit war die Synthese neuer in 4-Position substituierter Nipecotinsäurederivate, die auf ihre biologische Wirksamkeit als Inhibitoren der GABA-Wiederaufnahme untersucht werden sollten. Die Zielverbindungen sollten lipophile Seitenketten unterschiedlicher Kettenlänge mit ω -Arylalkenyl- bzw. ω -Arylalkinyleinheiten aufweisen. Die in 4-Position substituierten Nipecotinsäuren und ihre Estervorstufen sollten hinsichtlich ihrer Bindungsaffinität zum Target mGAT1 und ihrer inhibitorischen Potenz an den vier murinen GABA-Transportproteinen mGAT1-mGAT4 charakterisiert werden, um dadurch die aus Molecular-Modeling-Studien am Target hGAT1 hervorgegangenen Prognosen zur Bindungspose von GABA-Reuptake-Inhibitoren zu überprüfen und neue Kenntnisse zum strukturbasierten Design potentieller Inhibitoren zu erlangen.

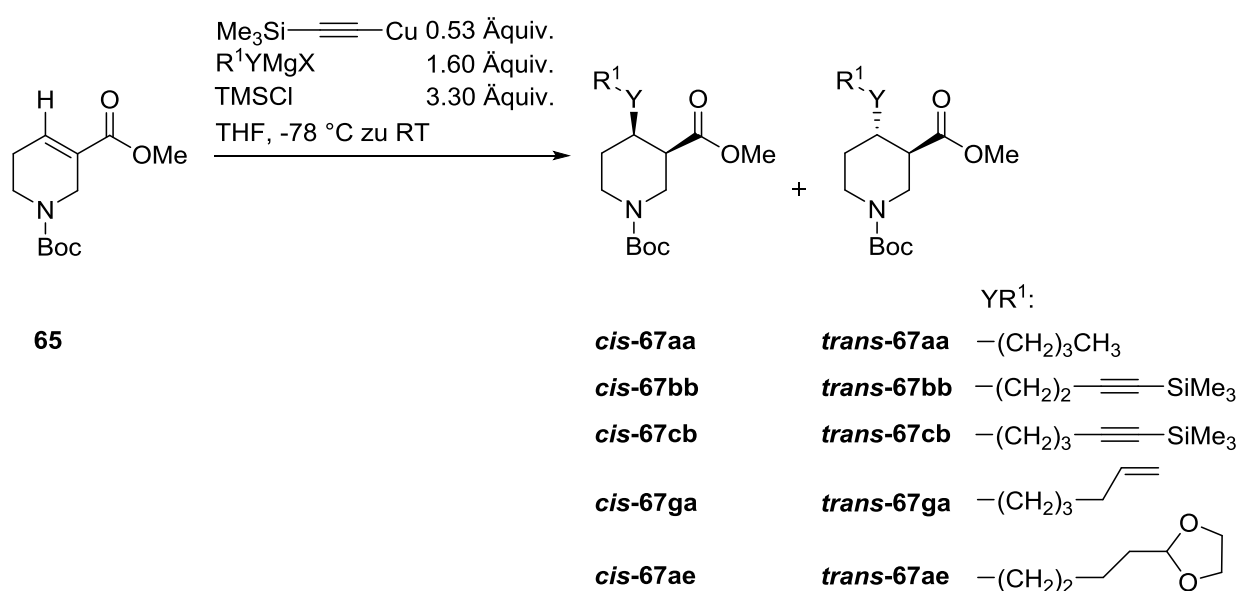
Michael-Addition von Organocupraten an Guvacinderivate

Im ersten Teil meiner Arbeit wurde ein Verfahren zur Michael-Addition von Organomagnesiumcupraten an geeignete Guvacinderivate entwickelt, das selektiv zur Bildung der 1,4-Additionsprodukte führt. Dabei diente Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid als „Dummy-Ligand“ zur Darstellung gemischter Organocuprate, die in Gegenwart von TMSCl den organischen Rest der von der Grignard-Verbindung stammt, an Arecolin (**64**) addieren. Diese Methode bietet dabei den Vorteil, dass die erforderliche Menge an Organomagnesiumverbindung zur Erzeugung des Cuprats, im Vergleich zu den ebenfalls verwendeten Dialkylmagnesiumcupraten, nur halb so groß ist. Mit Hilfe der neuen Methode konnten Butylreste, Alkylreste mit terminaler Doppelbindung und Alkylreste mit silylierter terminaler Dreifachbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten an Arecolin (**64**) addiert werden (Schema 63), wobei die gewünschten Additionsprodukte als racemische Mischung zweier Diastereomere erhalten werden.



Schema 63: Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid-katalysierte Addition an Arecolin

Um leichter zu Nipicotinsäurederivaten mit sekundärer Aminfunktion zu gelangen wurde die für Arecolin (**64**) entwickelte Additionsmethode für das *N*-Boc-geschützte Guvacin-Derivat **65** weiter optimiert. Mit einem größeren Überschuss an TMSCl gelang es primäre Grignard-Reagenzien, die eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder einen Alkylrest mit acetalgeschützter Aldehydgruppe enthalten, in sehr guten Ausbeuten unter Bildung der diastereomeren Reaktionsprodukte zu addieren (Schema 64).

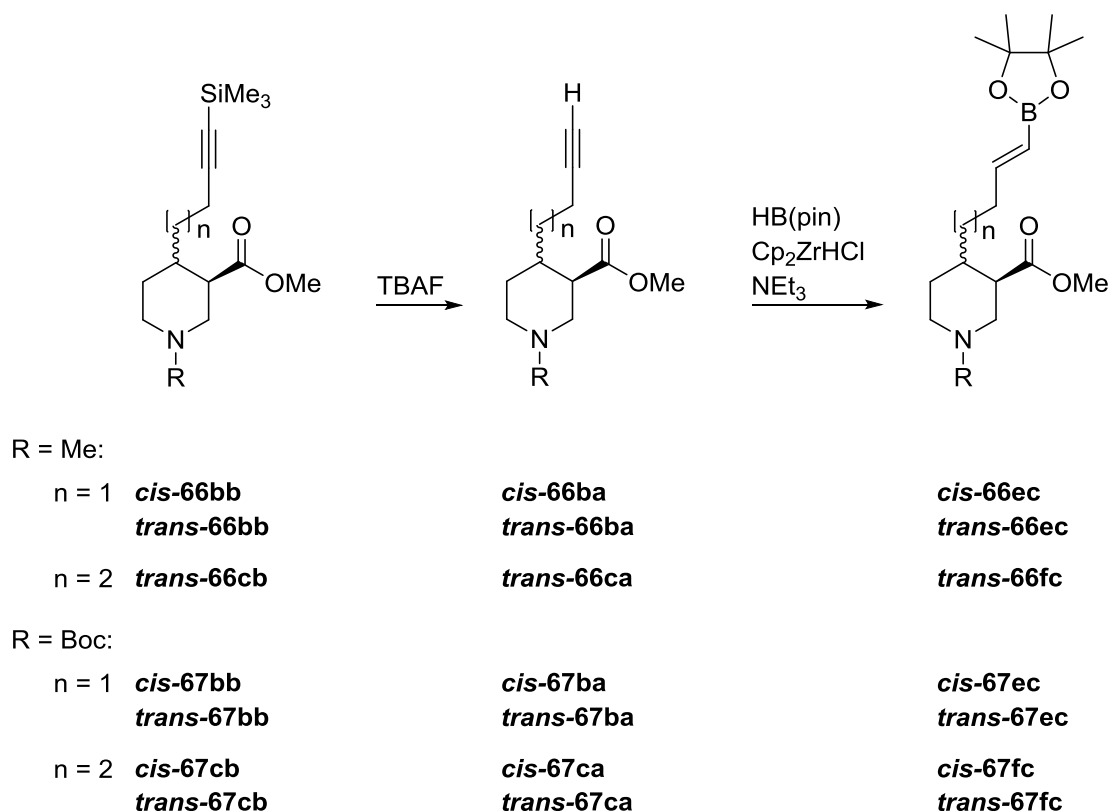


Schema 64: Kupfer(I)-trimethylsilylacetylenid-katalysierte Addition an *N*-Boc-Guvacin (**65**)

Lineare Synthese potentieller GABA-Uptake Inhibitoren

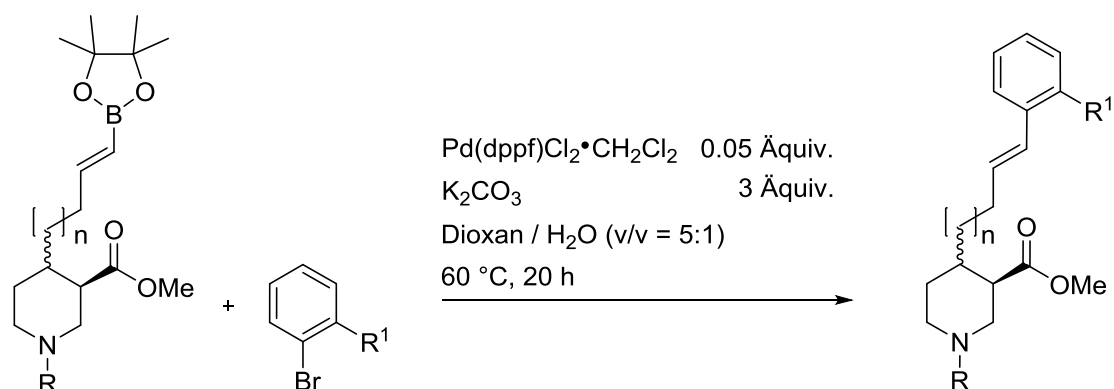
Im Weiteren wurden ausgehend von den Reaktionsprodukten der Michael-Addition Syntheserouten zur Darstellung der pharmakologisch interessanten Zielverbindungen entwickelt.

Zur Darstellung dieser Derivate wurde zunächst der Trimethylsilylrest von der terminalen Alkinfunktion 4-substituierter *N*-Methyl- (*cis*-66bb, *trans*-66bb, cb) und *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate (*cis*-67bb, cb, *trans*-67bb, cb) mit TBAF abgespalten. Die diastereomerenreinen 4-alkinylsubstituierten *N*-Methyl-nipecotinsäurederivate *cis*-66ba, *trans*-66ba, ca und *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate *cis*-67ba, ca, *trans*-67ba, ca wurden durch Hydroborierung mit Pinakolboran in die für die Suzuki-Miyaura-Reaktion erforderlichen Startmaterialien mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion *cis*-66ec, *trans*-66ec, fc, *cis*-67ec, fc, *trans*-67ec und *trans*-67fc überführt (Schema 65).



Schema 65: Darstellung von Nipecotinsäurederivaten mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion

Ausgehend von den *N*-methylierten- (*cis*-66ec, *trans*-66ec, fc) bzw. *N*-Boc-geschützten-Hydroborierungsprodukten (*cis*-67ec und *cis*-67fc) konnten durch Suzuki-Miyaura-Reaktion mit den Arylbromiden **122** und **123** die in den Zielstrukturen gewünschten Biaryleinheiten eingeführt werden. (Schema 66).



R = Me:

n = 1 *cis*-66ec
 trans-66ec
 n = 2 *trans*-66fc

122 $\text{R}^1 = \text{Ph}$
 123 $\text{R}^1 = \text{Bn}$

R = Me:

cis-66eg, eh
trans-66eg, eh
trans-66fg, fh

R = Boc:

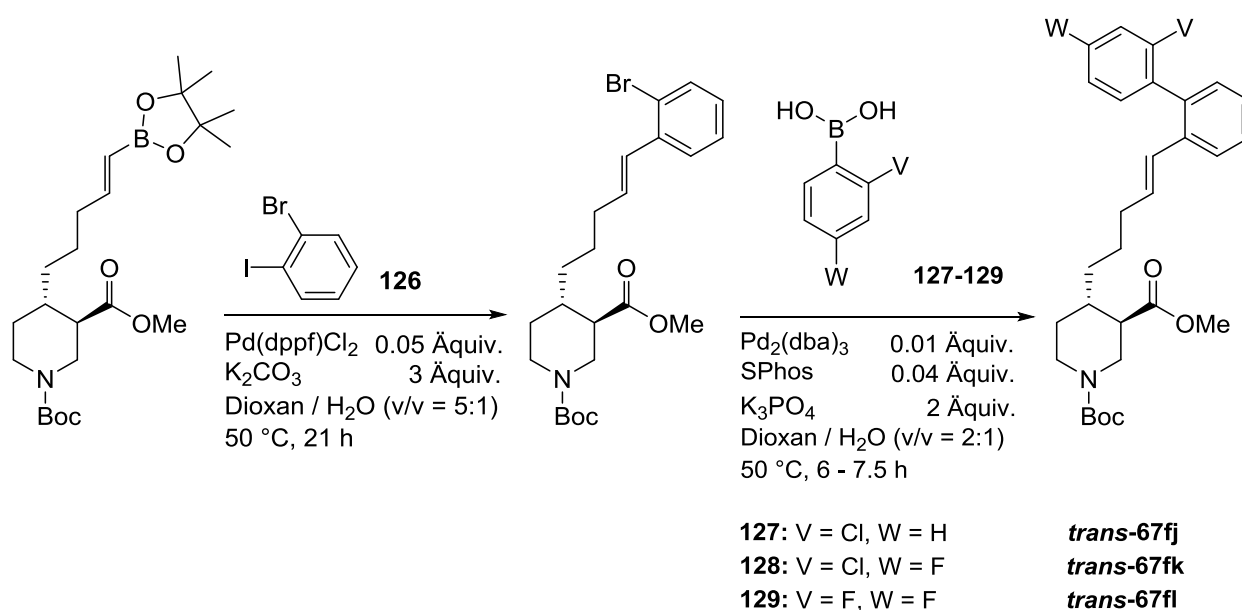
n = 1 *cis*-67ec
 n = 2 *cis*-67fc

R = Boc:

cis-67eg, eh
cis-67fg, fh

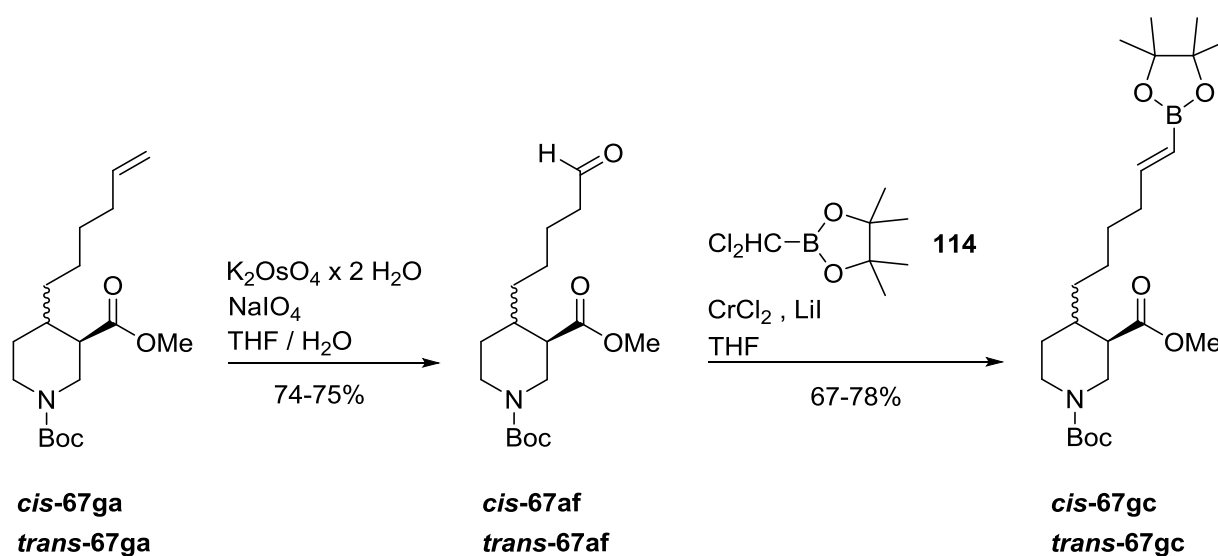
Schema 66: Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Arylbromiden

Zudem konnten durch zwei aufeinanderfolgende Suzuki-Miyaura-Reaktionen ausgehend von **trans-67fc** Nipecotinsäuren mit halogensubstituierter Biphenyleinheit in 4-Position dargestellt werden. Dazu wurde zunächst das monoarylierte Produkt **trans-67fi** mit *ortho*-Bromsubstituent (69%) durch Kupplung mit 1-Iod-2-brombenzol (**126**) dargestellt. Die weiteren Umsetzungen mit halogenierten Phenylboronsäuren, katalysiert durch $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3/\text{SPhos}$, führten zu den gewünschten Produkten **trans-67fj**, **fk** und **trans-67fl** (87-89%) (Schema 67).



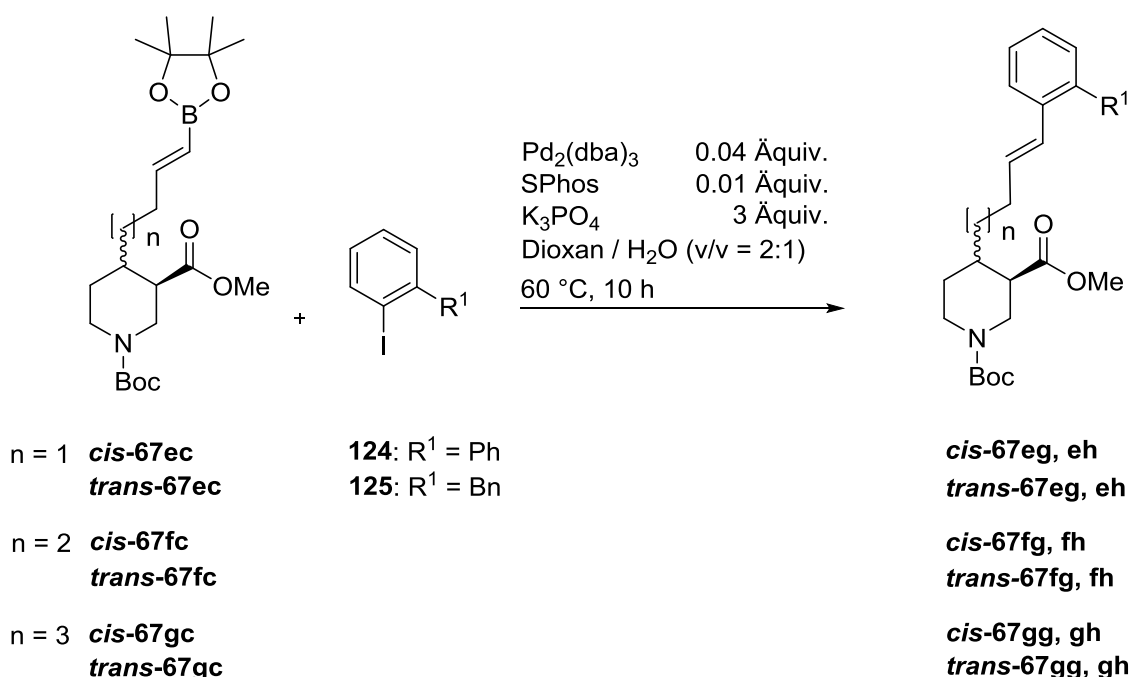
Schema 67: Nipecotinsäurederivate mit halogensubstituierter Biphenyleinheit in 4-Position

Die Darstellung der Nipecotinsäurederivate mit ω -Arylalkenyleinheit und einer Kettenlänge von 6 C-Atomen gelang auf einem alternativen Weg. Die Einführung der Boronsäureesterfunktion in der Seitenkette erfolgte ausgehend von den terminalen Alkenen *cis*-67ga und *trans*-67ga. Durch oxidative Spaltung der C-C-Doppelbindung erhielt ich zunächst die terminalen Aldehyde *cis*-67af und *trans*-67af, welche im Anschluss durch Reaktion mit 2-Dichlormethyl-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan (**114**) und CrCl_2 selektiv in die Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-Alkenylboronsäureesterfunktion *cis*-67gc und *trans*-67gc umgewandelt werden konnten (Schema 68).



Schema 68: Alternative Synthesestrategie zur Einführung der (*E*)-Hexenylboronsäureesterfunktion

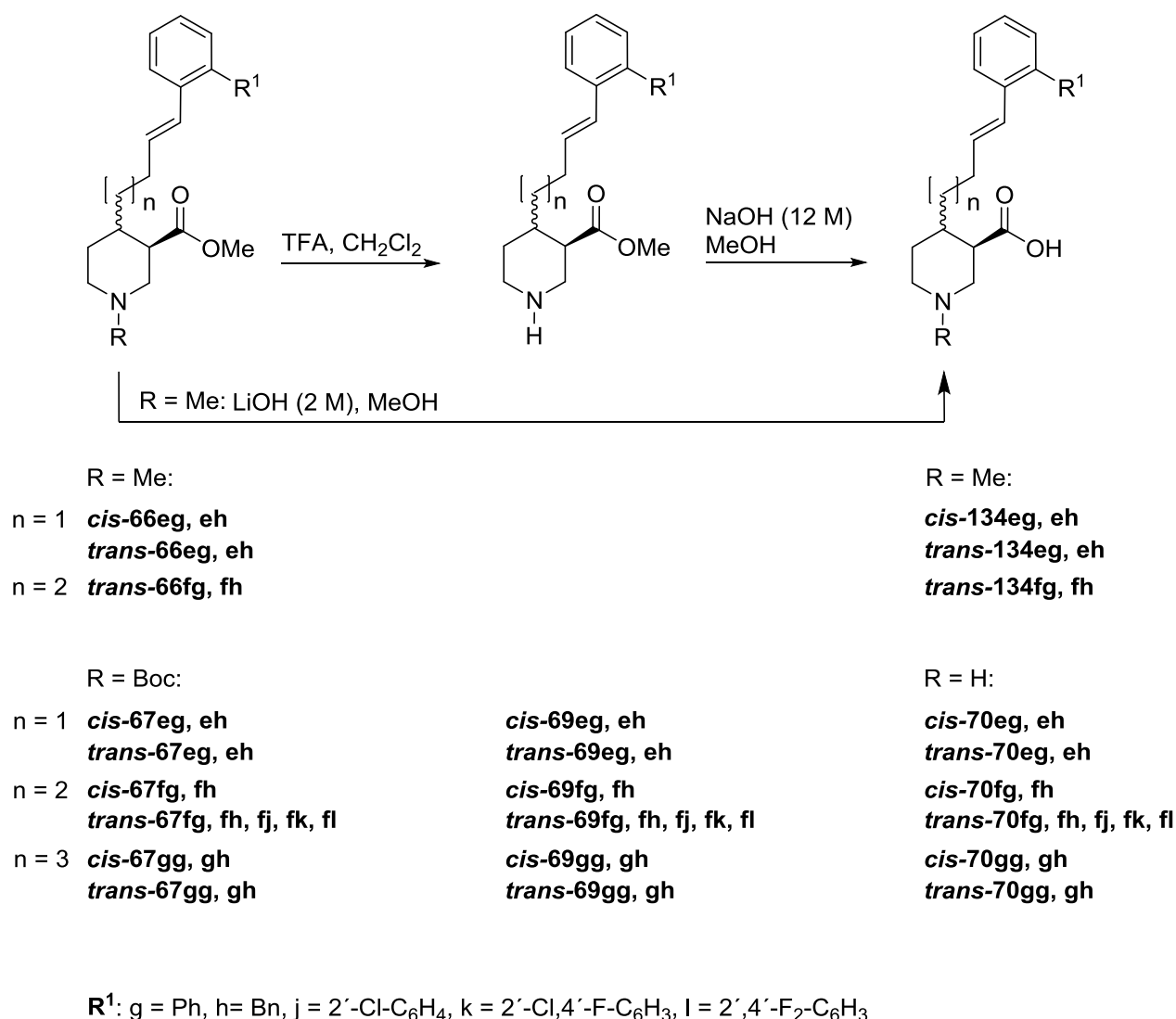
Der Einsatz der Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-Hexenylboronsäureesterfunktion **cis-67gc** und **trans-67gc** erforderte andere Kupplungsbedingungen für die Suzuki-Miyaura-Reaktion. Verwendung von Aryliodiden **124** und **125** und Wechsel des Katalysators führte zu den gewünschten 4-arylalkenylsubstituierten Nipecotinsäurederivaten **cis-67gg**, **gh**, **trans-67gg** und **trans-67gh** in guten Ausbeuten (73-95%) (Schema 69). Die Kupplungsbedingungen ließen sich auch auf 4-substituierte *N*-Boc-Nipecotinsäurederivate mit (*E*)-1-Alkenylboronsäureesterfunktion mit kürzerer Seitenkette **cis-67ec**, **fc**, **trans-67ec** und **trans-67fc** übertragen.



Schema 69: Suzuki-Miyaura-Reaktion mit Aryliodiden

Die für die biologische Prüfung interessanten Aminosäuren mit ω -Arylalkenyleinheit konnten nach Abspaltung der Schutzgruppen erhalten werden. Die *N*-Methylnipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit **trans-134eg**, **eh**, **trans-134fg**, **fh** wurden durch basische Hydrolyse der Methylesterfunktion mit 2 molarer LiOH-Lösung in Methanol erhalten (Schema 70).

Die freien Aminosäuren mit ω -Arylalkenyleinheit in 4-Position **cis-70eg**, **eh**, **fg**, **fh**, **gg**, **gh**, **trans-70eg**, **eh**, **fg**, **fh**, **fj**, **fk**, **gg** und **trans-70gh** konnten durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TFA und darauffolgender Hydrolyse der Methylesterfunktion mit Natronlauge ausgehend von den Reaktionsprodukten der Suzuki-Miyaura-Reaktion erhalten werden (Schema 70). Um die gewünschten Struktur-Aktivitätsbeziehungen aufstellen zu können, wurden diese bezüglich ihrer Bindungsaffinität zum Target mGAT1 und ihrer inhibitorischen Potenz an den vier murinen GATs untersucht.



Schema 70: Darstellung 4-substituierter Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkenyleinheit

In gleichem Sinne wurden die 4-substituierten *N*-Methylnipecotinsäuren **cis-134eg, eh** und **trans-134eg, eh, fg, fh** sowie deren Estervorstufen **cis-66eg, eh** und **trans-66eg, eh, fg, fh** bezüglich ihrer Bindungsaffinität zum Target mGAT1 und ihrer inhibitorischen Potenz an den vier murinen GATs untersucht.

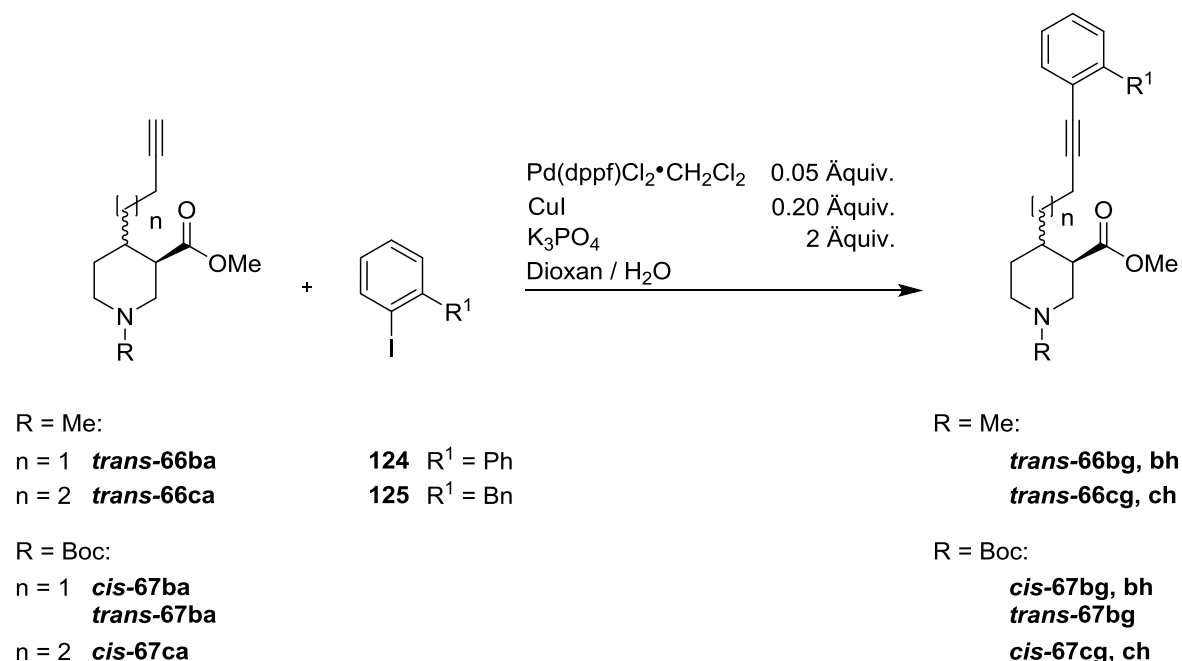
Die *N*-methylierten Aminosäuren mit *trans*-Konfiguration zeigten in den GABA-Uptake-Studien eine leichte Präferenz für den Subtyp mGAT1, wenngleich die Bindungsaffinitäten und inhibitorischen Potenzen gering sind. Von den freien Aminosäuren mit ω -Arylalkenyleinheit zeigte das *cis*-Derivat **cis-70gg**, welches eine Biphenyleinheit am Hexenylspacer trägt, eine mit dem Grundkörper vergleichbare inhibitorische Potenz, wenngleich keine Subtypenselektivität gegenüber mGAT2 mehr gegeben ist. Im Allgemeinen zeigten alle getesteten Verbindungen mit ω -Arylalkenyleinheit nur sehr geringe

Bindungsaffinitäten an mGAT1. Einige der getesteten Verbindungen zeigen ihre höchste inhibitorische Potenz an den Subtypen mGAT3 und mGAT4, wobei auch hier alle pIC_{50} -Werte unter 5.0 liegen.

Dies deutet darauf hin, dass die eingefügten Alkenylketten mit Biaryleinheit in 4-Position des Grundkörpers das Molekül daran hindern, im Transporter die optimale „Bindungspose“, bei der die Nipecotinsäureeinheit wie die unsubstituierte Nipecotinsäure in der S1-Bindungstasche liegt, einzunehmen. Ein Nettogewinn an Bindungsenergie durch die lipophile Seitenkette mit Biarylrest kann daher nicht erfolgen. Der deutliche Abfall der inhibitorischen Potenzen nach Hydrolyse der Methylesterfunktion zu den Aminosäuren deutet darauf hin, dass die Wechselwirkungen der getesteten Ester eher unspezifischer Natur sind.

Nipecotinsäurederivate mit Alkynylspacer und Biaryleinheit

Ein weiteres Ziel meiner Arbeit bestand in der Synthese von Nipecotinsäuren mit einer ω -Arylalkynyleinheit in 4-Position. Ausgehend von den terminalen Alkinen **trans-66ba**, **trans-66ca** konnten durch Sonogashira-Reaktion mit Aryliodiden die entsprechenden 4-arylalkinylierten *N*-Methylnipecotinsäurederivate **trans-66bg**, **bh**, **cg**, und **trans-66ch** in guten Ausbeuten (76-84%) erhalten werden. Die *N*-Boc-geschützten terminalen Alkine **cis-67ba**, **ca** und **trans-67ba** wurden ebenfalls erfolgreich zu den gewünschten 4-arylalkinylierten *N*-Boc-Nipecotinsäurederivaten **cis-67bg**, **bh**, **cg** und **cis-67ch** sowie **trans-67bg** umgesetzt (Schema71).



Schema 71: Sonogashira-Reaktion mit Aryliodiden

$n = 1$ **cis-67ba**
 $n = 2$ **cis-67ca**

cis-67bi
cis-67ci

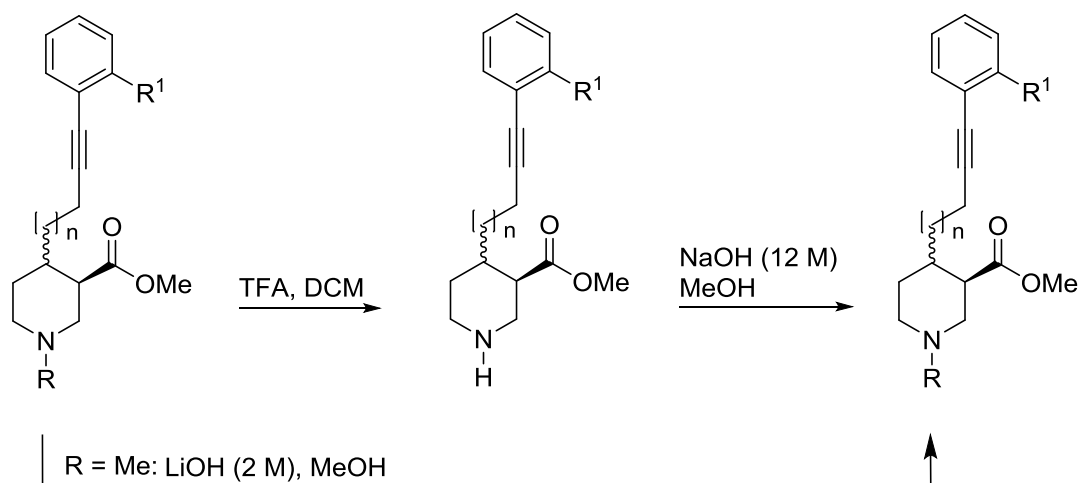
cis-67bm
cis-67cm

Die für die biologische Prüfung interessanten Aminosäuren mit ω -Arylalkinyleinheit wurden nach Abspaltung der Schutzgruppen erhalten. Die *N*-methylierten Aminosäuren mit Dreifachbindung in der Seitenkette **trans-134bg**, **bh**, **cg** und **trans-134ch** wurden durch basische Hydrolyse der Methylesterfunktion mit LiOH erhalten.

Die *N*-methylierte Aminosäure mit Pentinylspacer und einem 2-Benzylphenylrest **trans-134ch** (pIC₅₀ = 4.586, pK_i = 4.544) weist unter den (*RS*)-Nipecotinsäurederivaten mit Dreifachbindung die höchste Bindungsaffinität zu und inhibitorische Potenz am Target mGAT1 auf, besitzt aber eine geringe

Subtypenselektivität. Von den N-unsubstituierten Aminosäuren mit ω -Arylalkinyleinheit zeigt Verbindung **cis-70cm**, die einen 2',4'-Dichlorbiphenylrest trägt, die größte Bindungsaffinität zu mGAT1 ($pK_i = 4.738$) und besitzt vergleichbare inhibitorische Potenzen wie die zugrundeliegende (*RS*)-Nipecotinsäure (**rac-135**), wobei die Verbindung keine Subtypenselektivität zu einem bestimmten GABA-Transporter aufweist.

Bei den getesteten Aminosäuren mit ω -Arylalkinyleinheit in 4-Position konnte kein eindeutiger Trend bezüglich der Bindungsaffinitäten und der Länge des Spacers bzw. der verwendeten Biaryleinheit ausgemacht werden. Die niedrigen Bindungsaffinitäten deuten darauf hin, dass die getesteten Verbindungen nicht die optimale „Bindungspose“ im Transporter einnehmen können



R = Me:
 n = 1 **trans-66bg, bh**
 n = 2 **trans-66cg, ch**

R = Boc:
 n = 1 **cis-67bg, bh, bm**
trans-67bg
 n = 2 **cis-67cg, ch, cm**

cis-69bg, bh, bm
trans-69bg
cis-69cg, ch, cm

R = Me:
trans-134bg, bh
trans-134cg, ch

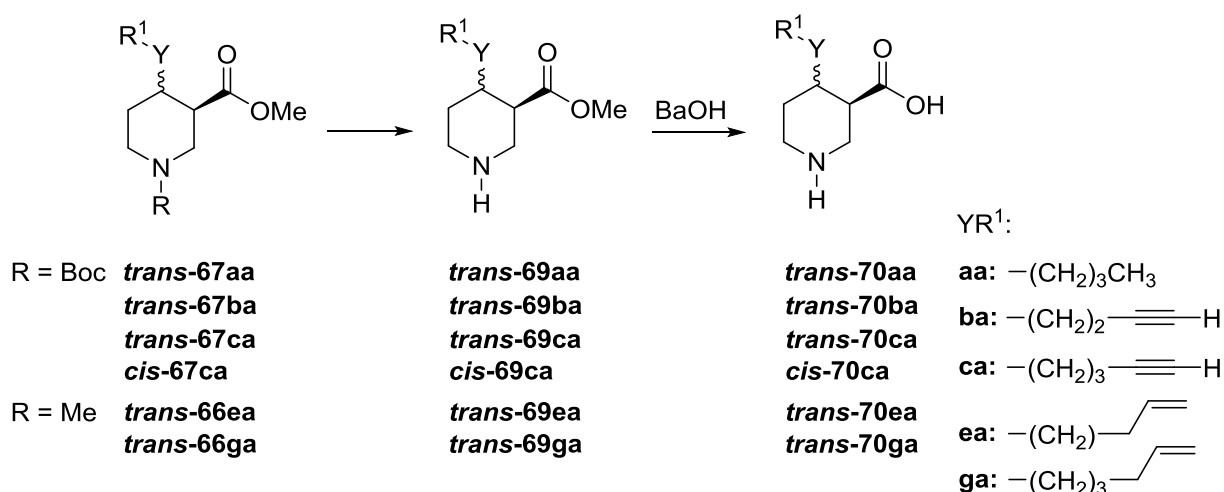
R = H:
cis-70bg, bh, bm
trans-70bg
cis-70cg, ch, cm

R^1 : g = Ph, h = Bn, m = 2',4'-Cl₂-C₆H₃

Schema 73: Darstellung 4-substituierter Nipecotinsäuren mit ω -Arylalkinyleinheit

Nipecotinsäurederivate mit aliphatischen 4-Substituenten

Um das Ausmaß des Einflusses der aliphatischen Seitenkette auf den Bindungsmodus der Nipecotinsäure und somit auf die Bindungsaffinität an mGAT1 zu untersuchen, wurden entsprechende Referenzverbindungen hergestellt, die in 4-Position lediglich eine aliphatische Seitenketten tragen (Tab. 36). Ausgehend von **trans-67aa**, **ba**, **67ca** und **cis-67ga** wurden nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TFA und Hydrolyse der Methylesterfunktion mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ die freien Aminosäuren **trans-70aa**, **ba**, **ca** und **cis-70ga** erhalten. Die Synthese der Aminosäuren mit Butenylseitenkette **trans-70ea** bzw. mit Hexenylseitenkette **trans-70ga** erfolgte ausgehend von den *N*-Methylderivaten **trans-66ea** und **trans-66ga**. Hierzu wurde zunächst die Methylgruppe abgespalten, bevor die Methylesterfunktion mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ hydrolysiert wurde.



Schema 74: Nipecotinsäurederivate mit aliphatischen 4-Substituenten

Die eingeführten aliphatischen Seitenketten in 4-Position der Nipecotinsäure haben unabhängig von ihrer Länge und dem Sättigungsgrad zu einem massiven Absinken der Bindungsaffinität an mGAT1 und der inhibitorischen Potenz an mGAT1-mGAT4 im Vergleich mit der zugrundeliegenden (*RS*)-Nipecotinsäure (**rac-135**) geführt. Offensichtlich beeinträchtigen sie die optimale "Bindungspose" des Grundkörpers.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Reaction Conditions:

Unless stated otherwise all reactions were carried out in vacuum dried glassware under inertgas atmosphere (Ar or N₂).

Reagents and Solvents:

All solvents were distilled before use. THF, Et₂O and 1,4-dioxane were dried by distillation from sodium benzophenone ketyl. Toluene and NEt₃ were distilled over Na. CH₂Cl₂ was dried over CaH₂. MeOH was dried over Mg. All commercially available starting materials were used without further purification.

IR Spectroscopy:

IR spectra were measured on FT-Infrared-Spectrometer 1000 Paragon (Perkin Elmer) and analyzed with the software Spectrum v2.00™.

NMR Spectroscopy:

¹H NMR spectra were measured with JNMR-GX400 (400 MHz) and JNMR-GX500 (125 MHz) from JEOL or Avance III HD 400 MHz Bruker BioSpin (400 MHz) and Avance III HD 500 MHz Bruker BioSpin (500 MHz) mit CryoProbe™ Prodigy.

¹³C NMR spectra were measured with JNMR-GX400 (100 MHz) and JNMR-GX500 (125 MHz) from JEOL or Avance III HD 400 MHz Bruker BioSpin (100 MHz) and Avance III HD 500 MHz Bruker BioSpin (125 MHz) mit CryoProbe™ Prodigy.

For analysis of the spectra NMR software MestReNova was used.

High Resolution Mass Spectrometry:

HRMS data were obtained with JMS-GCmate II (EI, Jeol) or Thermo Finnigan LTQ FT Ultra (ESI, Thermo Finnigan).

Thin-layer Chromatography (TLC):

For thin-layer chromatography TLC glass plates precoated with silica 60 F-254 from Merck were used.

The substances were detected by UV-extinction at 254 nm or by visualization with dyeing reagents. For amines, Dragendorff reagent was prepared from 0.85g BiNO₃ (basic) dissolved in 40 mL H₂O and 10 mL acetic acid (100%) and 8 g KI, dissolved in 20 mL H₂O. Cer-(IV)-ammoniummolybdate-dye was prepared from 20g ((NH₄)₆)Mo₇O₂₄•4H₂O and 0.8g Ce(SO₄)₂ in 400mL 5% H₂SO₄. TLC-plates were heated after dipping in dyeing reagents.

Flash Chromatography:

For flash chromatography over normal phase silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm, Merck) or aluminiumoxide Brockmann I (50-200µm, 60A, Acros) were used. The stated ratios for the solvent-mixtures are based on volume.

Grignard Reagents: Concentration of the Grignard reagents and *n*-butyllithium were determined immediately before use according to a procedure from Jones et al.^[141]

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

4-(Trimethylsilyl)but-3-ynylmagnesium bromide (Grignard Reagent I)

Magnesium turnings (324 mg, 13.5 mmol) and 1,2-dibromoethane (131 mg, 0.700 mmol) were suspended in 3.0 mL THF. A solution of 4-bromo-1-trimethylsilylbut-1-yne^[137] (1.85 g, 9.00 mmol) in 4 mL THF was added dropwise over 30 min. After the addition, the reaction mixture was diluted with 4 mL THF and heated to reflux for 1 h to ensure completion of the Grignard formation.

5-(Trimethylsilyl)pent-4-ynylmagnesium chloride (Grignard Reagent II)

Magnesium turnings (288 mg, 12.0 mmol) and 1,2-dibromoethane (90 mg, 0.48 mmol) were suspended in 3.5 mL THF. The mixture was heated to reflux and a solution of 5-chloro-1-trimethylsilylpent-1-yne^[144] (1.05 g, 6.00 mmol) in 4.8 mL THF was added dropwise over a period of 1.5 h. After complete addition, the reaction mixture was refluxed for 30 min.

Hex-5-en-1-ylmagnesium bromide (Grignard Reagent III)

Magnesium turnings (1.08 g, 45.0 mmol) and 1,2-dibromoethane (188 mg, 1.00 mmol) were suspended in 13 mL THF. A solution of 6-bromohex-1-ene (2.45 g, 15.0 mmol) in 15 mL THF was added dropwise over 2 h 15 min and the reaction temperature was kept at 25 °C with a water bath. After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h.

But-3-en-1-ylmagnesium bromide

But-3-en-1-ylmagnesium bromide was prepared from 4-bromobut-1-ene (1.46 g, 10.5 mmol), magnesium turnings (756 mg, 31.5 mmol) and 1,2-dibromoethane (132 mg, 0.704 mmol) according to Grignard reagent III, whereas 4-bromobut-1-ene was added over 1 h before it was stirred at RT for 2 h.

[4-(1,3-Dioxolan-2-yl)butyl]magnesium bromide

[4-(1,3-dioxolan-2-yl)butyl]magnesium bromide was prepared from 2-(4-bromobutyl)-1,3-dioxolane^[160] (587 mg, 2.81 mmol), magnesium turnings (202 mg, 8.43 mmol), and 1,2-dibromoethane (34 mg, 0.18 mmol) according to Grignard reagent **III**, whereas 2-(4-bromobutyl)-1,3-dioxolane^[160] was added over 45 min before stirring at RT was continued for 1 h.

Conjugate Addition of Mixed Organocuprates (GP 1)

To a stirred solution of ethynyltrimethylsilane (0.55 mmol) in THF (1 mmol/mL) at 0 °C was added *n*-butyllithium (0.55 mmol, 1.6 M in hexane). After 15 min the solution was transferred by a syringe to a suspension of CuI (0.53 mmol) in THF (1 mmol/mL). It is stirred for 30 min at room temperature before the dark orange mixture was cooled to -10 °C and a solution of the Grignard reagent (1.6 mmol) was added over 5 min. After 25 min at -10 °C, the mixture was cooled to -78 °C within 30 min. Then 1.0 mmol of the guvacine derivatives^[159] **1** or **4** were added dropwise as a solution in THF (1 mmol/mL) followed by 2.3 equiv of chlorotrimethylsilane for **1** or 3.3 mmol of chlorotrimethylsilane for **4**. The resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C before it was allowed to gradually warm up to room temperature. After 15 h the reaction was quenched by pouring into 50 mL ice-cooled saturated NH₄Cl solution. After stirring for 1 h the aqueous layer was separated and extracted three times with Et₂O. The combined organic fractions were washed with water, dried over magnesium sulphate, and concentrated under reduced pressure to yield a diastereomeric mixture of the title compounds as an oil. Flash chromatography delivered the diastereomerically pure products.

Conjugate Additions of Gilman Cuprates (GP 2)

To a stirred suspension of CuI (1.6 mmol) in THF (1.0 mmol/mL) at -10 °C was added dropwise 3.2 mmol of Grignard reagent. After stirring for 30 min the mixture was cooled to -78 °C within 30 min. Then 1.0 mmol of the guvacine derivative **1** or **4** was added dropwise as a solution in THF (1 mmol/mL) followed by 2.3 mmol of chlorotrimethylsilane. It was stirred at -78 °C for 1 h before the reaction mixture was allowed to gradually warm up to room temperature. After 15 h the reaction was quenched by pouring into 50 mL ice-cooled saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was separated and extracted three times with Et₂O. The combined organic fractions were washed with water, dried over magnesium sulphate, and concentrated under reduced pressure to yield a diastereomeric mixture of the respective compounds as an oil. Flash chromatography delivered the diastereomerically pure products.

Desilylation of TMS-protected Alkyne Derivatives (GP 3)

The TMS-protected alkyne derivative (1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous THF and cooled to 0 °C. Then a 1 M solution of TBAF in THF (1.1-1.5 equiv.) was added dropwise. After stirring for 10 minutes at 0 °C the cooling bath was removed and the reaction was stirred for the given time at room temperature. The reaction was diluted with diethyl ether and washed with water and brine. The combined aqueous layers were extracted several times with Et₂O and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent in vacuo delivered the crude product.

Hydroboration of the deprotected Alkyne Derivatives (GP 4)

A screw cap-vial with septum was charged with the deprotected alkyne derivate (1.0 equiv.). Under argon atmosphere pinacolborane (1.1 equiv.), followed by bis(cyclopentadienyl)zirconium (IV) chloride hydride (0.11 equiv.) and NEt₃ (0.11 equiv.) were added. The reaction was stirred protected from light for the time given at the given temperature. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and purified by column chromatography over Al₂O₃ Brockmann 1 or silica gel.

Suzuki-Miyaura Coupling of (*E*)-Vinylboronic Acid Esters (GP 5)

In a Schlenk tube with rubber septum the respective vinylboronic acid ester (1.0 equiv.) was dissolved in 1,4-dioxane/H₂O (5:1). K₂CO₃ (3.0 equiv.), aryl bromide (1.0-1.4 equiv.) and Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.05 equiv.) were added in that order. The reaction mixture was stirred for 20-23 h at 60 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product.

Suzuki-Miyaura Coupling of (*E*)-Vinylboronic Acid Esters with Pd₂(dba)₃CHCl₃/ SPhos (GP 6)

A Schlenk tube with rubber septum was charged with the vinylboronic acid ester (1.0 equiv.). SPhos (0.04 equiv.), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0.01 equiv.) und K₃PO₄ (3.0 equiv.) were added and dissolved in 1,4-dioxane/H₂O (2:1). After addition of the aryl iodide (1.4 equiv.) the reaction mixture was stirred for the given time (9-10 h) at 60 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product.

Sonogashira Coupling of Alkyne Derivatives (GP 7)

Under argon atmosphere $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05 equiv.) and copper(I)-iodide (0.2 equiv.) were suspended in 1,4-dioxane. (0.2 mL 1,4-dioxane / mmol CuI). Then the aryl iodide (1.0 equiv.) followed by the appropriate alkyne, dissolved in 1,4-dioxane, were added. Water, to adjust the given 1,4-dioxane/water ratio and K_3PO_4 (2.0 equiv.) were added before the reaction mixture was stirred at the temperature given for the time given. After addition of water (3 mL) the reaction mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 (10 mL). Combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated in vacuo to give the crude product.

Cleavage of the *N*-Boc Group (GP 8)

The *N*-Boc protected derivatives (1.0 equiv.) were dissolved in dichloromethane and cooled to 0 °C. Then trifluoroacetic acid was added dropwise (10.0-20.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred for the time given at the given temperature. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2 and solvents were evaporated in vacuo at room temperature. This process was repeated three times before the crude products was diluted in CH_2Cl_2 and washed twice with saturated NaHCO_3 solution (10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and solvent was evaporated in vacuo to obtain the free amine.

Demethylation of *N*-Methyl Derivatives (GP 9)

The *N*-methylated derivative (1.0 equiv.) was dissolved in toluene. 1-Chloroethyl chloroformate (1.3 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred for 16 h at 115 °C under reflux. The reaction was quenched with 1 M HCl (0.3 equiv.) at 0 °C and extracted with Et_2O . After drying over MgSO_4 and evaporation of the solvent in vacuo the residue was dissolved in methanol and heated at 95 °C for 2.5 h under reflux. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted with CH_2Cl_2 and washed twice with saturated NaHCO_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated in vacuo to obtain the free amine.

Hydrolysis of the Methyl Ester (GP 10)

The methyl ester (1.0 equiv.) was dissolved in MeOH and an excess of 12 M NaOH or 2.0 M LiOH (6.0–15 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at the given temperature until the hydrolysis was complete (TLC). After removal of the methanol at room temperature the basic solution was neutralized with 1 M HCl before phosphate buffer pH 6.0 was added until a cloudy white solution

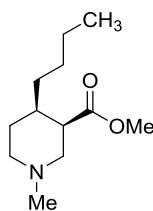
was obtained. The mixture was extracted four times with CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried with MgSO_4 and concentrated in vacuo. Then 1.5 ml H_2O were added and the compound was lyophilized to obtain the pure neutral form of the carboxylic acid.

Hydrolysis of the Methyl Ester for Non-aromatic Compounds (GP 11)

The methyl ester (1.0 equiv.) was dissolved in methanol and water (1:1). $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (4.0 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at the given temperature until the hydrolysis was complete. The reaction mixture was diluted with $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) and carbon dioxide was introduced to precipitate the barium ions as $\text{Ba}(\text{CO})_3$. The supernatant was filtered through syringe filter and washed with water. The clear filtrate was lyophilized to obtain the free amino acid.

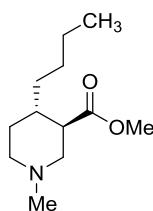
***rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-butyl-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*cis*-66aa and *trans*-66aa)**

According to GP 2, CuI (152 mg, 0.800 mmol) in THF (0.8 mL), *n*-butylmagnesium chloride (1.6 mmol, 0.8 mL), guvacine derivative **64** (78 mg, 0.50 mmol) in THF (0.5 mL) and chlorotrimethylsilane (127 mg, 1.15 mmol) were used to afford a mixture of *cis*-66aa and *trans*-66aa. Flash chromatography (chloroform/0.150 % NEt₃/0.075 % MeOH) yielded 43 mg (40%) of *cis*-66aa and 54 mg (51%) of *trans*-66aa (91% combined yield).



***cis*-66aa**

***cis*-66aa:** 43 mg (40%), colourless oil. IR (Film): ν = 2956, 2926, 2855, 2785, 2360, 2340, 1735, 1463, 1377, 1217, 1150, 1101 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO, 60 °C) δ = 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.12–1.21 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2ax}), 1.21–1.31 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.34–1.45 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2eq}), 1.48–1.56 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.66 (qd, *J* = 8.8/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.70–1.80 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.08–2.16 (m, 4 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH₃), 2.33 (dd, *J* = 11.3/3.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.36–2.43 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.59 (dd, *J* = 10.8/7.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 2.63–2.68 (m, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 3.59 (s, 3 H, COOCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO, 60 °C) δ = 13.5 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.8 (CH₂CH₂CH₂), 27.4 (N-CH₂CH₂), 28.8 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.9 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.6 (N-CH₂CHCH), 43.9 (N-CH₂CH), 45.8 (N-CH₃), 50.5 (OCH₃), 52.7 (N-CH₂CH₂), 55.0 (N-CH₂CH), 172.6 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₁₂H₂₃NO₂ 213.1729, found 213.1731.

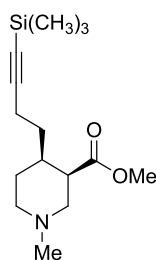


***trans*-66aa**

trans-66aa: 54 mg (51%). Colourless oil. IR (Film): ν = 2932, 2856, 2787, 1737, 1466, 1435, 1381, 1325, 1263, 1243, 1192, 1150, 1108, 1068, 1028, 1014 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 18 °C) δ = 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.05–1.12 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.13–1.18 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.18–1.36 (m, 5 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.49 (qd, J = 11.9/3.5 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.77 (dq, J = 13.2/3.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.89 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.98 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.19 (s, 3 H, N-CH_3), 2.31 (td, J = 10.9/3.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.77 (dt, J = 11.2/4.3 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.84 (ddd, J = 10.9/3.7/1.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.63 (s, 3 H, COOCH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2 , 18 °C) δ = 14.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.0 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 30.7 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 34.3 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 37.6 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 46.5 (N-CH_3), 49.6 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.8 (OCH_3), 56.0 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 58.6 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 175.2 (COOCH_3) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 213.1729, found: 213.1742.

rac-(3R,4R)- and rac-(3R,4S)-Methyl 1-methyl-4-[4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate (cis-66bb and trans-66bb):

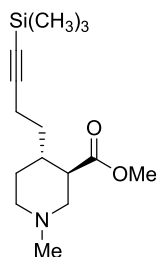
According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (210 mg, 2.10 mmol) in THF (2.1 mL), *n*-butyllithium (2.10 mmol, 1.31 mL), CuI (381 mg, 2.00 mmol) in THF (2.0 mL), Grignard reagent **I** (6.0 mmol), guvacine derivative **64** (583 mg, 3.75 mmol) in THF (3.75 mL), and chlorotrimethylsilane (956 mg, 8.63 mmol) were used to afford a mixture of **cis-66bb** and **trans-66bb**. Flash chromatography (chloroform/0.150% NEt_3 /0.075% MeOH) yielded 513 mg (49%) of **cis-66bb** and 492 mg (46%) of **trans-66bb** (95% combined yield).



cis-66bb

cis-66bb: 513mg (49%). Brown oil. IR (Film): ν = 2950, 2844, 2783, 2359, 2173, 1736, 1465, 1434, 1380, 1279, 1249, 1166, 1140, 1072, 1015, 842 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 60 °C) δ = 0.12 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.42–1.56 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.57–1.66 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.71–1.83 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.03–2.11 (m, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.13 (s, 3 H, N-CH_3), 2.15–2.25 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.28 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.45 (m, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.69

(m, 2 H, N-CH₂CH_{äq}CH, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, COOCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO, 60 °C) δ = -0.2 (Si(CH₃)₃), 17.0 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 26.9 (N-CH₂CH₂), 28.7 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.4 (N-CH₂CHCH), 43.5 (N-CH₂CH), 45.7 (N-CH₃), 50.7 (OCH₃), 52.9 (N-CH₂CH₂), 55.5 (N-CH₂CH), 84.2 (CH₂CH₂CC), 107.5 (CH₂CH₂CC), 172.4 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₈NO₂Si: 282.1884, found: 282.1880.

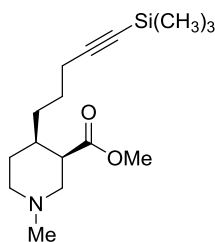


trans-66bb

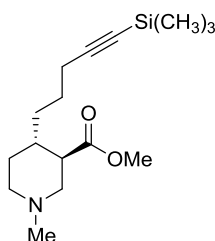
trans-66bb: 492 mg (46%). Brown oil. IR (Film): ν = 2940, 2846, 2787, 2175, 1737, 1466, 1449, 1435, 1381, 1327, 1249, 1201, 1157, 1140, 842, 759 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 22 °C) δ = 0.11 (s, 9 H, Si-(CH₃)₃), 1.21 (qd, *J* = 13.0/11.9/11.9/4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.26–1.34 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2ax}), 1.57–1.67 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH_{2eq}, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.78 (dq, *J* = 13.1/3.6/3.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.89 (td, *J* = 11.7/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 1.99 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.10–2.18 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH_{2ax}), 2.20 (s, 3 H, N-CH₃), 2.22–2.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH_{2eq}), 2.34 (td, *J* = 10.7/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.77 (dt, *J* = 11.2/4.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.86 (ddd, *J* = 11.0/3.8/1.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.64 (s, 3 H, COOCH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂, 22 °C) δ = 0.3 (Si(CH₃)₃), 17.6 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.2 (N-CH₂CH₂), 33.5 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.9 (N-CH₂CHCH), 46.4 (N-CH₃), 49.2 (N-CH₂CH), 52.0 (OCH₃), 55.8 (N-CH₂CH₂), 58.5 (N-CH₂CH), 84.9 (CH₂CH₂CC), 107.6 (CH₂CH₂CC), 174.7 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M⁺] calcd. for C₁₅H₂₇NO₂Si: 281.1811, found 281.1811.

rac-(3*R*,4*R*) and rac-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-66cb and *trans*-66cb)

According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (158 mg, 1.58 mmol) in THF (1.6 mL), *n*-butyllithium (1.58 mmol, 0.99 mL), CuI (286 mg, 1.50 mmol) in THF (1.5 mL), Grignard reagent **II** (4.5 mmol), guvacine derivative **64** (440 mg, 2.83 mmol) in THF (2.83 mL), and chlorotrimethylsilane (703 mg, 6.47 mmol) were used to afford a mixture of *cis*-66cb and *trans*-66cb. Flash chromatography (chloroform/0.150% NEt₃/0.075% MeOH) provided 422 mg (51%) of *cis*-66cb and 353 mg (42%) of *trans*-66cb (93% combined yield).

**cis-66cb**

cis-66cb: 422 mg (51%). Oil. IR (Film): ν = 3385, 2941, 2858, 2784, 2362, 2343, 2173, 1736, 1435, 1376, 1248, 1193, 1163, 1139, 1029, 841, 759 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 60 $^\circ\text{C}$) δ = 0.12 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.25–1.42 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.43–1.57 (m, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.66–1.79 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.14 (m, 4 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$, N-CH_3), 2.19 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.32–2.42 (m, 2 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.56 (dd, J = 11.4/7.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 2.67 (dt, J = 7.0/3.6 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 3.59 (s, 3 H, COOCH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 60 $^\circ\text{C}$) δ = -0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.7 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 27.3 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 28.3 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 34.1 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 43.9 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 45.8 (N-CH_3), 50.6 (OCH_3), 52.4 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 54.7 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 84.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CC}$), 107.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CC}$), 172.5 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$: 296.2040, found 296.2037.

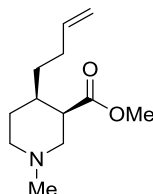
**trans-66cb**

trans-66cb: 353 mg (42%). Oil. IR (Film): ν = 2940, 2847, 2787, 2174, 1737, 1465, 1447, 1435, 1381, 1325, 1249, 1196, 1155, 1139, 1030, 1013, 842 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 17 $^\circ\text{C}$) δ = 0.08–0.14 (m, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.13–1.26 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.34–1.47 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.48–1.62 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.76 (ddd, J = 13.2/3.5/3.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.89 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.98 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.12–2.18 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (s, 3 H, N-CH_3), 2.32 (td, J = 10.9/3.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.77 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.85 (ddd, J = 10.9/3.7/1.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.63 (s, 3 H, COOCH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2 , 17 $^\circ\text{C}$) δ = 0.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 20.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.1 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 30.6 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 33.8 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 37.3 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 46.5 (N-CH_3), 49.4 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$).

CH₂CH), 51.9 (OCH₃), 55.9 (N-CH₂CH₂), 58.5 (N-CH₂CH), 84.8 (CH₂CH₂CH₂CC), 107.8 (CH₂CH₂CH₂CC), 175.0 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₃₀NO₂Si: 296.2040, found: 296.2037.

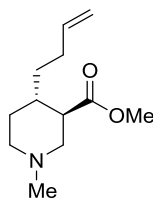
***rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-en-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*cis*-66ea and *trans*-66ea)**

According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (245 mg, 2.44 mmol), *n*-butyllithium (2.44 mmol 1.52 mL), CuI (444 mg, 2.33 mmol) in THF (2.4 mL), but-3-en-1-ylmagnesium bromide (7 mmol), guvacine derivative **64** (680 mg, 4.38 mmol) in THF (4.3 mL), and chlorotrimethylsilane (1.13 g, 10.1 mmol) were used to afford *cis*-66ea/*trans*-66ea. Flash chromatography (chloroform/0.15% NEt₃/0.075% MeOH) yielded 120 mg (13.0%) of *cis*-66ea and 348 mg (38%) of *trans*-66ea (51% combined yield).



***cis*-66ea**

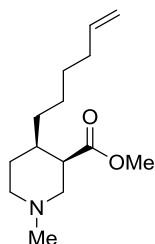
***cis*-66ea:** 120 mg (13.0%). Oil. IR (Film): ν = 3076, 2939, 2846, 2783, 1737, 1640, 1465, 1435, 1380, 1345, 1279, 1245, 1193, 1166, 1137, 1073, 1019, 996, 957, 910 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO, 60 °C) δ = 1.28–1.39 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2ax}), 1.45–1.56 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH_{2eq}), 1.63–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.72–1.81 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.89–2.01 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH_{2ax}), 2.02–2.13 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH_{2eq}), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.32 (dd, *J* = 10.5/2.4 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.38–2.46 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.59–2.69 (m, 2 H, N-CH_{2eq}CH, N-CH₂CH_{ax}CH), 3.59 (s, 3 H, COOCH₃), 4.94 (dd, *J* = 10.2/1.2 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.00 (dq, *J* = 17.2/1.7 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.78 (ddt, *J* = 16.9/10.2/6.6 Hz, 1 H, CH=CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO, 60 °C) δ = 27.1 (N-CH₂CH₂), 28.8 (N-CH₂CHCHCH₂), 30.7 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 34.2 (N-CH₂CHCH), 43.7 (N-CH₂CH), 45.7 (N-CH₃), 50.6 (OCH₃), 52.8 (N-CH₂CH₂), 55.1 (N-CH₂CH), 114.4 (CH=CH₂), 138.3 (CH=CH₂), 172.5 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₁₂H₂₁NO₂: 211.1572, found: 211.1573.

**trans-66ea**

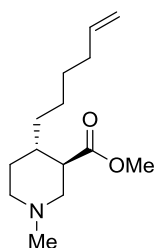
trans-66ea: 348 mg (38%). Oil. IR (Film): ν = 2936, 2848, 2787, 1737, 1640, 1466, 1448, 1435, 1381, 1317, 1263, 1243, 1192, 1151, 1014, 911 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 19 °C) δ = 1.13–1.25 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.40–1.48 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.49–1.58 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.78 (dq, J = 13.2/3.5/3.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.89 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.92–2.01 (m, 2 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 2.07–2.16 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.20 (s, 3 H, N-CH_3), 2.33 (td, J = 10.9/3.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.77 (dt, J = 11.2/4.3 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.85 (ddd, J = 10.9/3.8/1.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.63 (s, 3 H, COOCH_3), 4.92 (ddt, J = 10.2/2.3/1.2 Hz, 1 H, CH=CH_2), 4.98 (dq, J = 17.1/1.7 Hz, 1 H, CH=CH_2), 5.77 (ddt, J = 17.0/10.2/6.6 Hz, 1 H, CH=CH_2). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$), 30.3 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 30.9 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 33.7 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 37.0 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 46.3 (N-CH_3), 49.3 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.7 (OCH_3), 55.8 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 58.4 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 114.6 (CH=CH_2), 139.2 (CH=CH_2), 174.9 (COOCH_3) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 211.1572, found: 211.1578.

***rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(hex-5-en-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*cis*-66ga and *trans*-66ga)**

According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (430 mg, 4.38 mmol), *n*-butyllithium (4.38 mmol, 2.74 mL), CuI (794 mg, 4.17 mmol) in THF (4.2 mL), Grignard reagent **III** (12.5 mmol), guvacine derivative **64** (1.22 g, 7.81 mmol) in THF (7.8 mL), and chlorotrimethylsilane (1991 mg, 17.97 mmol) were used to afford a mixture of *cis*-66ga and *trans*-66ga. Flash chromatography (chloroform/0.15% NEt_3 /0.075% MeOH) yielded 650 mg (35%) of *cis*-66ga and 903 mg (48%) of *trans*-66ga (83% combined yield).

**cis-66ga**

cis-66ga: 650 mg (35%). Oil. IR (Film): ν = 3076, 2932, 2855, 2782, 1736, 1640, 1464, 1435, 1379, 1345, 1280, 1243, 1193, 1164, 1137, 1076, 1017, 993, 955, 909 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 60 $^\circ\text{C}$) δ = 1.14–1.27 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.27–1.35 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.36–1.44 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.48–1.55 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.62–1.69 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.70–1.78 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.01 (q, J = 6.8 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.09–2.16 (m, 4 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$, N-CH_3), 2.33 (dd, J = 11.3/3.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 2.35–2.42 (m, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.54–2.62 (m, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 2.65 (dt, J = 7.4/3.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 3.58 (s, 3 H, COOCH_3), 4.94 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.99 (dd, J = 17.2/1.8 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79 (ddt, J = 16.9/10.2/6.7 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 60 $^\circ\text{C}$) δ = 26.0 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 27.4 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 28.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.1 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 32.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34.6 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 43.8 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 45.8 (N-CH_3), 50.6 (OCH_3), 52.6 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 54.9 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 114.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 138.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 172.5 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2$: 240.1958, found: 240.1958.

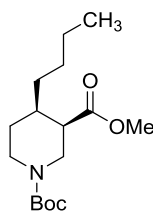
**trans-66ga**

trans-66ga: 903 mg (48%). Oil. IR (Film): ν = 2931, 2853, 2786, 1736, 1640, 1464, 1435, 1381, 1323, 1262, 1241, 1195, 1152, 1013, 908 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 1.05–1.14 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.15–1.24 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.26–1.40 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.46–1.54 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.76 (ddd, J = 13.1/3.4/3.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.89 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.98 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.00–2.06 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (s, 3 H, N-CH_3), 2.31 (td, J = 10.9/3.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.77 (dt, J = 11.2/4.3 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.85 (ddd, J = 10.9/3.7/1.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$),

3.63 (s, 3 H, COOCH₃), 4.91 (ddt, $J = 10.2/2.2/1.1$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.97 (ddd, $J = 17.1/3.6/1.7$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.80 (ddt, $J = 17.0/10.2/6.7$ Hz, 1 H, CH=CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 26.3$ (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.6 (CH₂CH₂CH₂), 30.7 (N-CH₂CH₂), 34.2 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.4 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.6 (N-CH₂CHCH), 46.5 (N-CH₃), 49.6 (N-CH₂CH), 51.8 (OCH₃), 56.0 (N-CH₂CH₂), 58.6 (N-CH₂CH), 114.5 (CH=CH₂), 139.7 (CH=CH₂), 175.1 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₂₆NO₂ 240.1958, found: 240.1958.

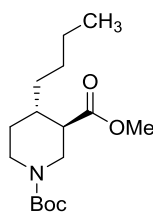
***rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-butylpiperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67aa and *trans*-67aa)**

According to GP 2, CuI, (152 mg, 0.800 mmol) in THF (2.4 mL), *n*-butylmagnesium chloride (1.6 mmol, 0.8 mL), **65** (120 mg, 0.500 mmol) in THF (0.5 mL), and chlorotrimethylsilane (127 mg, 1.15 mmol) were used to afford a mixture of *cis*-67aa and *trans*-67aa. Flash chromatography (DCM/1% EtOAc) yielded 59 mg (40%) of *cis*-67aa and 71 mg (47%) of *trans*-67aa (87% combined yield).



***cis*-67aa**

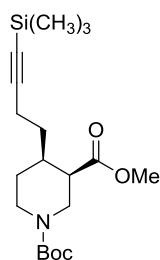
***cis*-67aa**: 59 mg (40 %). Oil. IR (Film): $\nu = 2955, 2930, 2860, 2365, 2344, 1738, 1697, 1459, 1426, 1389, 1365, 1340, 1277, 1243, 1167, 1141, 1103, 1038, 1015$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 80 °C) $\delta = 0.84$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.16–1.36 (m, 6 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.41 (s, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.70–1.80 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.53 (q, $J = 4.6/4.1$ Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}CH), 2.97–3.05 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.21 (dd, $J = 13.8/4.0$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.60 (s, 3 H, COOCH₃), 3.65 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, N-CH_{2ac}CH₂), 3.84 (dd, $J = 13.7/5.5$ Hz, 1 H, N-CH_{2ac}CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) $\delta = 14.1$ (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.9 (CH₂CH₂CH₂), 27.8 (N-CH₂CH₂), 28.7 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.6 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.9 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.0 (N-CH₂CHCH), 42.7 (N-CH₂CH₂), 44.3 (N-CH₂CH), 44.7 (N-CH₂CH), 51.4 (OCH₃), 79.5 (N-COOC(CH₃)₃), 154.8 (N-COOC(CH₃)₃), 173.1 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₁₆H₂₉NO₄: 299.2097, found: 299.2095.

**trans-67aa**

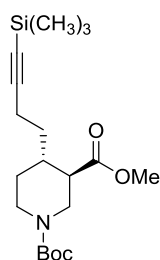
trans-67aa: 71 mg (47 %). Oil. IR (Film): = 2956, 2931, 2860, 1736, 1698, 1423, 1365, 1318, 1245, 1156, 1084, 1031 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 80 $^\circ\text{C}$) δ = 0.83 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.98–1.19 (m, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.19–1.37 (m, 4 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.40 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.63–1.74 (m, 2, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.14 (td, J = 10.6/4.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.68 (td, J = 12.8/2.5 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.78 (dd, J = 12.7/11.3 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.63 (s, 3 H, COOCH_3), 3.97 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ac}}\text{CH}_2$), 4.07 (dd, J = 13.4/3.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 14.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.6 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 28.7 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.1 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 34.0 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 38.2 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 44.2 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 46.4 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 48.7 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.7 (OCH_3), 79.9 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 154.7 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 174.0 (COOCH_3) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: 299.2097, found: 299.2099.

***rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67bb and *trans*-67bb)**

According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (28 mg, 0.28 mmol), *n*-butyllithium (0.28 mmol, 0.18 mL), CuI (51.4 mg, 0.270 mmol) in THF (0.3 mL), Grignard reagent **I** (0.8 mmol), **65** (120 mg, 0.498 mmol) in THF (0.5 mL), and chlorotrimethylsilane (179 mg, 1.65 mmol) were used to afford a mixture of *cis*-67bb and *trans*-67bb. Flash chromatography (DCM/1% EtOAc) yielded 100 mg (54%) of *cis*-67bb and 44 mg (24%) of *trans*-67bb (78% combined yield).

**cis-67bb**

cis-67bb: 100 mg (54%). Oil. IR (Film): ν = 2956, 2866, 2362, 2344, 2174, 1736, 1698, 1426, 1366, 1297, 1249, 1163, 1123, 1066, 1018, 843, 760 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 80 $^\circ\text{C}$) δ = 0.16 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.49–1.66 (m, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.79–1.91 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.92–2.01 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 2.27 (td, J = 7.0/6.9/1.7 Hz, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.64 (q, J = 4.2/4.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 3.03 (ddd, J = 13.2/9.7/3.4 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 3.23 (dd, J = 13.7/3.8 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.68 (s, 3 H, COOCH_3), 3.81 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 4.02 (dd, J = 13.7/4.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 27.4 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 28.7 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.4 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 36.4 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 43.0 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 43.8 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 45.1 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.5 (OCH_3), 79.6 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 85.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CC}$), 106.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CC}$), 154.8 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 172.9 (COOCH_3) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$: 367.2179, found: 367.2175.

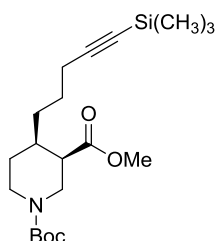
**trans-67bb**

trans-67bb: 44 mg (24%). Oil. IR (Film): ν = 2956, 2865, 2362, 2174, 1736, 1698, 1424, 1366, 1297, 1249, 1158, 1126, 1032, 970, 843, 760 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 80 $^\circ\text{C}$) δ = 0.16 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (qd, J = 12.2/4.4 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.33–1.44 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.47 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.61–1.71 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.79–1.95 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 2.15–2.33 (m, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.76 (td, J = 12.9/2.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.87 (dd, J = 12.5/11.6 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.71 (s, 3 H, COOCH_3), 4.03 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ac}}\text{CH}_2$), 4.15 (dd, J = 13.1/3.6 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ac}}\text{CH}$). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 80 $^\circ\text{C}$) δ = 0.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 17.4 (N-

CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.7 (3C, N-COOC(CH₃)₃), 29.7 (N-CH₂CH₂), 33.1 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.5 (N-CH₂CHCH), 44.0 (N-CH₂CH₂), 46.3 (N-CH₂CH), 48.3 (N-CH₂CH), 51.8 (OCH₃), 80.0 (N-COOC(CH₃)₃), 85.5 (CH₂CH₂CC), 107.0 (CH₂CH₂CC), 154.7 (N-COOC(CH₃)₃), 173.6 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₁₉H₃₃NO₄Si: 367.2179, found: 367.2194.

***rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67cb and *trans*-67cb)**

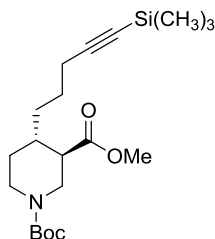
According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (457 mg, 4.56 mmol), *n*-butyllithium (4.56 mmol, 3.13mL), Cul (837 mg, 4.39 mmol) in 4.4 mL THF, Grignard reagent **II** (13.3 mmol), **65** (2.00 g, 8.29 mmol) in 8.3 mL THF, and chlorotrimethylsilane (3.03 g, 27.4 mmol) were used to afford a mixture of ***cis*-67cb** and ***trans*-67cb**. Flash chromatography (DCM/1% EtOAc) yielded 1.89 g (60%) of ***cis*-67cb** and 1.12 g (35%) of ***trans*-67cb** (95% combined yield).



***cis*-67cb**

***cis*-67cb**: 1.89 g (60%). Oil. IR (Film): ν = 2952, 2863, 2360, 2173, 1738, 1697, 1461, 1426, 1389, 1365, 1339, 1277, 1248, 1169, 1121, 1070, 1054, 1038, 1015, 953, 842, 760 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 80 °C) δ = 0.07–0.11 (m, 9 H, Si-(CH₃)₃), 1.31–1.37 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.40–1.53 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.71–1.84 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.15 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 2.51–2.57 (m, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.97–3.06 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.23 (dd, J = 13.8/4.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.61 (s, 3 H, COOCH₃), 3.62–3.69 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.84 (ddd, J = 13.8/5.6/1.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH). ¹³C NMR (126 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 0.5 (Si(CH₃)₃), 20.2 (CH₂CH₂CH₂), 26.6 (N-CH₂CHCHCH₂), 27.8 (N-CH₂CH₂), 28.7 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 28.8 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.5 (N-CH₂CHCH), 36.6 (N-CH₂CH₂), 42.6 (N-CH₂CH₂), 44.3 (N-CH₂CH), 44.7 (N-CH₂CH), 51.5 (OCH₃), 79.6 (N-COOC(CH₃)₃), 85.2 (CH₂CH₂CH₂CC), 107.4 (CH₂CH₂CH₂CC), 154.8 (N-

COOC(CH₃)₃), 172.9 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₀H₃₅NO₄NaSi: 404.2227, found: 404.2234.

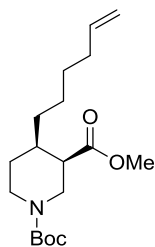


***trans*-67cb**

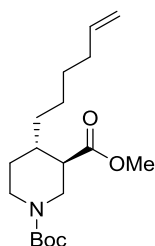
***trans*-67cb**: 1.12 g (35%). Oil. IR (Film): ν = 2952, 2863, 2174, 1736, 1698, 1423, 1365, 1318, 1298, 1279, 1248, 1157, 1124, 1028, 959, 933, 842, 760 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 80 °C) δ = 0.06–0.12 (m, 9 H, Si-(CH₃)₃), 1.07 (qd, J = 12.0/4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.14–1.25 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2ax}), 1.34–1.38 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2CH2ax}), 1.40 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.41–1.46 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2eq}), 1.48–1.55 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2CH2eq}), 1.64–1.76 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.11–2.19 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.68 (td, J = 13.4/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.78 (t, J = 12.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.64 (s, 3 H, COOCH₃), 3.97 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.08 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH). ¹³C NMR (126 MHz, C₂D₂Cl₄, 80 °C) δ = 0.5 (Si(CH₃)₃), 20.3 (CH₂CH₂CH₂), 25.8 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.7 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.2 (N-CH₂CH₂), 33.6 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.9 (N-CH₂CHCH), 44.1 (N-CH₂CH₂), 46.3 (N-CH₂CH), 48.6 (N-CH₂CH), 51.8 (OCH₃), 79.9 (N-COOC(CH₃)₃), 85.2 (CH₂CH₂CH₂CC), 107.4 (CH₂CH₂CH₂CC), 154.7 (N-COOC(CH₃)₃), 173.8 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₀H₃₅NO₄NaSi: 404.2227, found: 404.2227.

***rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(hex-5-en-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67ga and *trans*-67ga)**

According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (331 mg, 3.30 mmol), *n*-butyllithium (3.30 mmol, 2.06 mL), CuI (606 mg, 3.18 mmol) in THF (3.2 mL), Grignard reagent **III** (9.6 mmol), **65** (1.45 g, 6.02 mmol) in THF (6 mL), and chlorotrimethylsilane (2.15 g, 19.8 mmol) were used to afford a mixture of ***cis*-67ga** and ***trans*-67ga**. Flash chromatography (DCM/1% EtOAc) yielded 1179 mg (60%) of ***cis*-67ga** and 663 mg (34%) of ***trans*-67ga** (94% combined yield).

**cis-67ga**

cis-67ga: 1172 mg (60%). Oil. IR (Film): ν = 3075, 2976, 2929, 2858, 2359, 2340, 1738, 1696, 1640, 1463, 1425, 1389, 1365, 1339, 1278, 1243, 1168 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 50 $^\circ\text{C}$) δ = 1.21–1.30 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.30–1.40 (m, 4 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.42 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.46 (s, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.73–1.84 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 2.03 (q, J = 6.5 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.58 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 3.05 (s, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 3.26 (dd, J = 13.8/3.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.65 (s, 3 H, COOCH_3), 3.68 (s, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.88 (dd, J = 13.8/5.4 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 4.97 (dd, J = 19.7/13.7 Hz, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79 (dt, J = 16.9/8.5 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 26.9 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 27.7 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 28.7 (3 C, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 29.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.1 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 33.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 36.9 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 42.6 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 44.2 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 44.8 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.6 (OCH_3), 79.6 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 114.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 139.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 154.8 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.2 ($\text{N-CH}_2\text{CHCOOCH}_3$) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$: 348.2145, found: 348.2149.

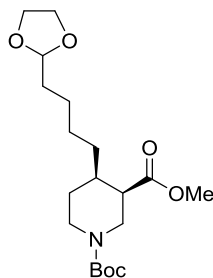
**trans-67ga**

trans-67ga: 663 mg (34%). Oil. IR (Film): ν = 3076, 2976, 2857, 1736, 1697, 1640, 1423, 1365, 1317, 1300, 1241, 1156 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 60 $^\circ\text{C}$) δ = 1.01–1.30 (m, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.30–1.42 (m, 4 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.45 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.66–1.82 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 2.04 (d, J = 5.3 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (td, J = 10.6/3.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.73 (t, J = 12.2 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.82 (t, J = 11.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.69 (s, 3 H, COOCH_3), 4.03 (d, J = 12.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 4.14 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 4.97 (dd, J = 19.0/13.9 Hz, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79 (dt, J =

16.8/8.4 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 25.8 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 28.7 (3 C, $\text{N}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 29.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.1 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34.2 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 38.2 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCH}$), 44.2 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 46.3 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}$), 48.7 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}$), 51.8 (OCH_3), 79.9 ($\text{N}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 114.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 139.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 154.7 ($\text{N}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 174.1 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCOOCH}_3$) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$: 348.2145, found: 348.2149.

***rac*-(3*R*,4*R*)- and (3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)butyl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67ae and *trans*-67ae)**

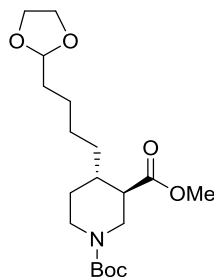
According to GP 1, ethynyltrimethylsilane (55 mg, 0.55 mmol), *n*-butyllithium (0.550 mmol, 0.344 mL), CuI (101 mg, 0.530 mmol) in 0.6 mL THF, [4-(1,3-dioxolan-2-yl)butyl]magnesium bromide (1.81 mmol), **65** (241 mg, 1.00 mmol) in THF (1.0 mL), and chlorotrimethylsilane (366 mg, 3.30 mmol) were used to afford a mixture of *cis*-67ae and *trans*-67ae. Flash chromatography (DCM/2% EtOAc) yielded 192 mg (52%) of *cis*-67ae and 102 mg (27%) of *trans*-67ae (79% combined yield).



***cis*-67ae**

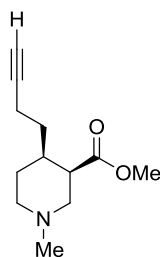
***cis*-67ae**: 192 mg (52%). Oil. IR (Film): ν = 2933, 2862, 2360, 2342, 1737, 1694, 1464, 1426, 1390, 1365, 1340, 1278, 1244, 1167, 1125, 1033, 946, 869, 766 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 70 °C) δ = 1.18 - 1.35 (m, 6 H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.35-1.43 (m, 11 H, $\text{N}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.53-1.60 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.68-1.77 (m, 2 H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 2.49-2.54 (m, 1 H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.94-3.03 (m, 1 H, $\text{N}-\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 3.20 (dd, J = 13.7/4.0 Hz, 1 H, $\text{N}-\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.59 (s, 3 H, COOCH_3), 3.63-3.68 (m, 1 H, $\text{N}-\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.72-3.77 (m, 2 H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 3.78-3.89 (m, 3 H, $\text{O}-\text{CH}_2$, $\text{N}-\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 4.77 (t, J = 4.7 Hz, 1 H, $\text{O}-\text{CH}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 24.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.3 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 27.8 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.7 (3 C, $\text{N}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 34.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 36.9 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CHCH}$), 42.7 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.2 ($\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}$), 44.7 ($\text{N}-$

CH_2CH), 51.5 (OCH_3), 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 79.5 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 104.8 (CHOCH_2), 154.8 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.1 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$: 394.2200, found: 394.2200.



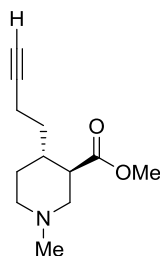
***trans*-67ae**

***trans*-67ae**: 102 mg (27%). Oil. IR (Film): ν = 2974, 2936, 2863, 2361, 2342, 1735, 1696, 1465, 1423, 1393, 1366, 1318, 1300, 1276, 1242, 1158, 1033, 959, 868, 767 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 70 °C) δ = 0.97–1.06 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.07–1.13 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.14–1.24 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.26–1.36 (m, 4 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.38 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.53–1.60 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.62–1.72 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 2.12 (td, J = 10.7/4.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.66 (t, J = 12.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.75 (t, J = 11.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 3.62 (s, 3 H, COOCH_3), 3.72–3.77 (m, 2 H, O-CH_2), 3.84–3.89 (m, 2 H, O-CH_2), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 4.07 (d, J = 13.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 4.76 (t, J = 4.7 Hz, 1 H, O-CH). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 24.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.3 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 28.7 (3 C, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.1 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 34.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34.3 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 38.1 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 44.2 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 46.4 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 48.7 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.8 (OCH_3), 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 79.9 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 104.8 (CHOCH_2), 154.7 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 174.0 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$: 394.2200, found: 394.2199.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*cis*-66ba)**cis*-66ba**

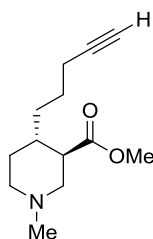
According to GP 3: A mixture of *rac*-(3*R*,4*R*)- and *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate (625 mg, 2.22 mmol) in THF (12.0 mL) TBAF (2.4 mL, 2.44 mmol) at room temperature for three hours. The crude product was purified over silica gel with chloroform + 0.3 % MeOH. 135 mg of ***trans*-66ba** and 185 mg of ***cis*-66ba** were obtained as colourless oil (69% combined yield).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3299, 2940, 2845, 2785, 1735, 1466, 1434, 1380, 1280, 1245, 1166, 1140, 1095, 1072, 1025, 958, 830, 821, 805, 794, 784, 777 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 1.46–1.58 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$, N- CH_2CH_2), 1.58–1.67 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.74–1.83 (m, 2 H, N- CH_2CHCH , N- CH_2CH_2), 2.09–2.15 (m, 2 H, N- CH_2CH_2 , N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.16 (s, 3 H, NCH₃), 2.18–2.24 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.34 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.46 (s, 1 H, N- CH_2CH_2), 2.60 (t, J = 2.5 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 2.66–2.74 (m, 2 H, N- CH_2CH , N- CH_2CHCH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 15.39 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 26.77 (N- CH_2CH_2), 28.61 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 34.05 (N- CH_2CHCH), 38.89, 39.10, 39.31, 39.52, 39.73, 39.94, 40.15, 43.36 (N- CH_2CH), 45.48 (N-CH₃), 50.48 (OCH₃), 52.82 (N- CH_2CH_2), 55.18 (N- CH_2CH), 70.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 83.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 172.23 (N- $\text{CH}_2\text{CHCOOCH}_3$) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 209.1416; found: 209.1412.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*trans*-66ba)**trans*-66ba**

According to GP 3: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate (140 mg, 0.498 mmol) in THF (2.7 mL) TBAF (550 μ l, 0.55 mmol) at room temperature for two hours. The crude product was purified over silica gel with chloroform + 0.3 % MeOH. Colourless oil (82 mg, 78.8 % ***trans*-66ba**).

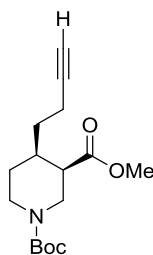
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3295, 2938, 2848, 2788, 1734, 1465, 1435, 1381, 1315, 1265, 1245, 1158, 1139 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 1.21 (qd, J = 11.9/4.1 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.28–1.36 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$), 1.59–1.69 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.79 (dq, J = 13.1/6.8/3.0 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.91 (td, J = 11.7/2.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.97 (t, J = 2.7 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 2.00 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.09–2.17 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 2.21 (s, 3 H, N- CH_3), 2.21–2.28 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.34 (td, J = 10.8/3.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.78 (dt, J = 11.3/4.3 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.87 (ddd, J = 11.0/3.8/1.7 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.65 (s, 3 H, OCH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 16.04 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 30.11 (N- CH_2CH_2), 33.33 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 36.72 (N- CH_2CHCH), 46.41 (N- CH_3), 49.16 (N- CH_2CH), 51.96 (OCH_3), 55.71 (N- CH_2CH_2), 58.43 (N- CH_2CH), 68.69 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 84.59 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 174.73 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 210.1494; found: 210.1487.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*trans*-66ca)**trans*-66ca**

According to GP 3: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate 2.08 g (7.04 mmol) in THF (35.2 mL), TBAF (10.56 mL, 10.56 mmol) at room temperature for three hours. The crude product was purified over silica gel with chloroform + 0.3 % MeOH. Colourless oil (1.39 g, 88.5 % **trans-66ca**).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3288, 2939, 2846, 2787, 2362, 2116, 1734, 1459, 1435, 1382, 1326, 1263, 1198, 1156, 1138, 1095, 1075, 1011 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 1.16–1.27 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{ax}}$, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.36–1.48 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_{2\text{eq}}$), 1.48–1.55 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.55–1.64 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.76 (dq, J = 13.2/3.5/3.0 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.89 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.95–2.01 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.08–2.19 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (s, 3 H, N- CH_3), 2.33 (td, J = 10.9/3.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.77 (dt, J = 11.3/4.4 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.86 (ddd, J = 11.0/3.8/1.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.63 (s, 3 H, OCH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 19.00 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.96 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 30.65 (N- CH_2CH_2), 33.72 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 37.30 (N- CH_2CHCH), 46.44 (N- CH_3), 49.39 (N- CH_2CH), 51.88 (OCH_3), 55.90 (N- CH_2CH_2), 58.54 (N- CH_2CH), 68.59 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 84.88 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 174.99 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 224.1651; found: 224.1643.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67ba)**



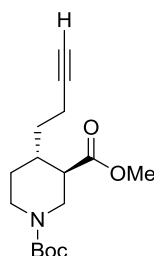
***cis*-67ba**

According to GP 3: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butyl) 3-methyl 4-[4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (***cis*-67bb**) (90 mg, 0.25 mmol) in THF (1.2 mL), TBAF (0.27 mL, 0.27 mmol) at room temperature for two hours and 30 minutes. The crude product was purified over silica gel with chloroform + 0.3 % MeOH. Colourless oil (28 mg, 38.7% ***cis*-67ba**, 32 mg, 44.2% ***trans*-67ba**).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3293, 2975, 2949, 2931, 2865, 1736, 1694, 1366, 1246, 1169, 1122 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 1.38 (s, 9 H, N- $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.40–1.47 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.48–1.61 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.77 (dtd, J = 13.9/9.8/4.2 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.85–1.90 (m, 1 H, N- CH_2CHCH), 1.92 (t,

$J = 2.6$ Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CCH), 2.17 (ddd, $J = 10.0/7.1/3.1$ Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.56 (q, $J = 4.2$ Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.95 (ddd, $J = 13.3/9.8/3.6$ Hz, 1 H N-CH_{2ax}CH₂), 3.15 (dd, $J = 13.8/3.9$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (dt, $J = 13.7/4.3$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.96 (ddd, $J = 13.8/4.8/1.2$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) $\delta = 16.42$ (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.39 (N-CH₂CH₂), 28.71 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.68 (N-CH₂CH₂), 30.48 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.25 (N-CH₂CHCH), 42.98 (N-CH₂CH₂), 43.73 (N-CH₂CHCH), 45.12 (N-CH₂CH), 51.52 (OCH₃), 69.24 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CCH), 79.60 (N-COOC(CH₃)₃), 84.25 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂C), 154.71 (N-COOC(CH₃)₃), 172.79 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₂₆NO₄: 296.1862; found: 296.1855.

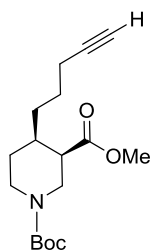
***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67ba)**



***trans*-67ba**

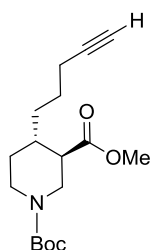
According to GP 3: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (***trans*-67bb**) (250 mg, 0.66 mmol) in THF (3.3 mL), TBAF (0.73 mmol) at room temperature for two hours and 30 minutes. The crude product was purified over silica gel with CH₂Cl₂/EtOAc (80:1). Colourless oil (135 mg ***trans*-67ba**, 68.9%).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3299, 2930, 2860, 2361, 2342, 1735, 1694, 1425, 1366, 1315, 1246, 1159, 1126$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄) $\delta = 1.06$ (q, $J = 12.4$ Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.26–1.36 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2ax}), 1.40 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.53–1.66 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2eq}), 1.74 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.78–1.89 (m, 1 H), 1.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CCH), 2.05–2.25 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.69 (t, $J = 12.7$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.79 (t, $J = 12.5$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.09 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) $\delta = 15.84$ (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.71 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.68 (N-CH₂CH₂), 33.07 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.37 (N-CH₂CHCH), 43.98 (N-CH₂CH₂), 46.25 (N-CH₂CH), 48.35 (N-CH₂CHCH), 51.86 (OCH₃), 69.14 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CCH), 80.00 (N-COOC(CH₃)₃), 84.33 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂C), 154.63 (N-COOC(CH₃)₃), 173.61 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₂₆NO₄: 296.1862; found: 296.1855.

rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67ca)**cis*-67ca**

According to GP 3: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67cb** (1.17 g, 3.06 mmol) in THF (17.0 mL), TBAF (4.59 mmol, 4.6 mL) at room temperature for four hours. The crude product was purified over silica gel with CH₂Cl₂/EtOAc (80:1). Colourless oil (284 mg, 30.1% ***cis*-67ca** and 380 mg, 43.7% ***trans*-67ca**).

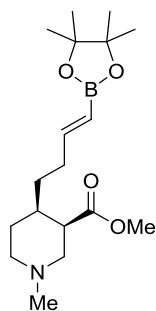
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3287, 2934, 2863, 2359, 1737, 1693, 1462, 1427, 1390, 1366, 1340, 1278, 1245, 1158, 1122, 1070, 1020, 869, 790, 766 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.31 (s, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.36 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.39–1.51 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.73 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.91 (s, 1 H, CH₂CH₂CH₂CCH), 2.06–2.16 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.52 (s, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.98 (s, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.19 (dd, *J* = 13.8/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.85 (dd, *J* = 13.8/5.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 18.75 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.42 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.68 (N-CH₂CH₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.55 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.65 (N-CH₂CHCH), 42.67 (N-CH₂CH₂), 44.07 (N-CH₂CH), 44.72 (N-CH₂CH), 51.62 (OCH₃), 69.02 (CH₂CH₂CH₂CCH), 79.62 (N-COOC(CH₃)₃), 84.80 (CH₂CH₂CH₂CCH), 154.77 (N-COOC(CH₃)₃), 173.04 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₇H₂₇NO₄Na: 332.1838; found: 332.1830.

rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67ca)**trans*-67ca**

According to GP 3: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate **trans-67cb** (1.36 g, 3.56 mmol) in THF (14.5 mL), TBAF (5.34 mmol) at room temperature for four hours. The crude product was purified over silica gel with CH₂Cl₂/EtOAc (80:1). Colourless oil (907 mg, 82.3% **trans-67ca**).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3286, 2937, 2864, 1735, 1694, 1425, 1366, 1320, 1280, 1245, 1158, 1126, 962, 928, 868 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.98–1.12 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.14–1.24 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.31–1.45 (m, 11 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-COOC(CH₃)₃), 1.47–1.58 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.62–1.74 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 1.90 (s, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CCH), 2.05–2.19 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.65 (t, *J* = 12.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (t, *J* = 11.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.08 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 18.84 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 25.47 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.06 (N-CH₂CH₂), 33.43 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.88 (N-CH₂CHCH), 44.12 (N-CH₂CH₂), 46.29 (N-CH₂CH), 48.51 (N-CH₂CH), 51.92 (OCH₃), 69.01 (CH₂CH₂CH₂CCH), 79.99 (N-COOC(CH₃)₃), 84.76 (CH₂CH₂CH₂CCH), 154.64 (N-COOC(CH₃)₃), 173.96 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₇H₂₇NO₄Na, 332.1838; found: 332.1831.

***rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-66ec)**



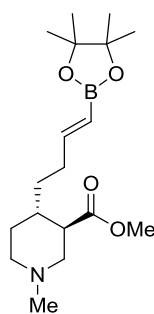
***cis*-66ec**

According to GP 4: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***cis*-66ba** (283 mg, 1.35 mmol), pinacolborane (198 mg, 1.5 mmol), Schwartz reagent (36.7 mg, 0.135 mmol) and triethylamine (13.7 mg, 0.135 mmol) were stirred for 25 hours at room temperature. The crude product was purified by flash chromatography over Al₂O₃ Brockmann 1 with CH₂Cl₂-n-pentan (10:1). High viscous oil (384 mg, 84.2%) ***cis*-66ec**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3406, 2977, 2937, 2855, 2784, 1736, 1638, 1466, 1436, 1398, 1389, 1362, 1321, 1261, 1237, 1214, 1194, 1165, 1145, 1094, 1074, 1002, 973, 894, 849, 790, 776 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz,

CD₂Cl₂): δ = 1.15 (s, 12 H, B-O-C(CH₃)₂), 1.24–1.34 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.43–1.52 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.57 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.63–1.80 (m, 2 H, N-CH₂CHCH, N-CH₂CH₂), 1.95–2.04 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.05–2.15 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 2.16 (s, 3 H, NCH₃), 2.41 (s, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CH), 2.54–2.76 (m, 2 H, N-CH₂CHCH, N-CH₂CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 5.30 (dt, J = 17.9/1.5 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.45 (dt, J = 17.9/6.4 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 25.14 (4 C, B-O-C(CH₃)₂), 28.10 (N-CH₂CH₂), 29.19 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.02 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 35.06 (N-CH₂CHCH), 44.94 (N-CH₂CH), 46.51 (N-CH₃), 51.72 (OCH₃), 53.57 (N-CH₂CH₂), 55.80 (N-CH₂CH), 83.47 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 119.68 (CH₂CH₂CHCH), 154.30 (CH₂CH₂CHCH), 173.75 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₃₃BNO₄, 338.2503; found: 338.2499.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-66ec)**



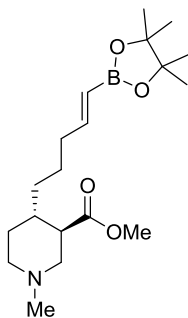
***trans*-66ec**

According to GP 4: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66ba** (120 mg, 0.573 mmol), pinacolborane (83 mg, 0.63 mmol), Schwartz reagent (15.6 mg, 0.057 mmol) and triethylamine (5.8 mg, 0.057 mmol) were stirred for 25 hours at room temperature. The crude product was purified by flash chromatography over Al₂O₃ Brockmann 1 with CH₂Cl₂-*n*-pentan (10:1). High viscous oil (157 mg, 81.3% ***trans*-66ec**).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2977, 2935, 2852, 2788, 2360, 2343, 1735, 1638, 1457, 1362, 1321, 1264, 1213, 1197, 1146, 1007, 972, 849 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.20–1.24 (m, 14 H, B-O-C(CH₃)₂, N-CH₂CHCHCH_{2ax}, N-CH₂CH_{2ax}), 1.43–1.59 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CHCHCH_{2eq}), 1.78 (dq, J = 13.1, 3.3, 3.3, 2.9, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.91 (td, J = 11.8, 2.7, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.00 (t, J = 11.0, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.04–2.10 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2ax}CH_{2ax}), 2.16–2.27 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2eq}CH_{2eq}), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃), 2.36 (td, J = 10.9, 3.7, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.79 (d, J = 11.7, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.87 (ddd, J = 10.9, 3.6, 1.4, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 5.37 (dt, J = 17.9, 1.4, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 6.52 (dt, J = 18.0, 6.4, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 25.10 (4 C, B-O-C(CH₃)₂),

30.30 (N-CH₂CH₂), 33.00 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.13 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 37.19 (N-CH₂CHCH), 46.33 (N-CH₃), 49.27 (N-CH₂CH), 51.91 (OCH₃), 55.79 (N-CH₂CH₂), 58.38 (N-CH₂CH), 83.44 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 154.37 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH), 174.92 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+ H]⁺ calcd. for C₁₈H₃₃BNO₄, 338.2503; found: 338.2495.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-66fc)**

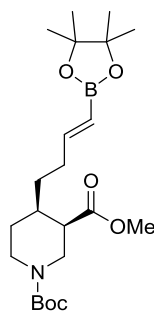


***trans*-66fc**

According to GP 4: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate ***trans*-66ca** (300 mg, 1.35 mmol), pinacolborane (198 mg, 1.5 mmol), Schwartz reagent (36.7 mg, 0.135 mmol) and triethylamine (13.7 mg, 0.135 mmol) were stirred for 25 hours at room temperature. The crude product was purified by flash chromatography over Al₂O₃ Brockmann 1 with CH₂Cl₂-n-pentan (10:1). High viscous oil (385 mg, 81.0% ***trans*-66fc**).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2977, 2935, 2852, 2788, 2360, 2343, 1735, 1638, 1457, 1362, 1321, 1264, 1213, 1197, 1146, 1007, 972, 849 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.09–1.20 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.22 (s, 12 H, B-O-C(CH₃)₂), 1.26–1.40 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.42–1.61 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.79 (dt, J = 10.6/3.4 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.97–2.06 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.06–2.18 (m, 3 H, N-CH_{2ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.28 (s, 3 H, N-CH₃), 2.38–2.48 (m, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.87 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.94 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 5.36 (d, J = 17.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.54 (dt, J = 17.9/6.4 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 25.14 (4 C, B-O-C(CH₃)₂), 25.52 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.21 (N-CH₂CH₂), 33.95 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.32 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 37.49 (N-CH₂CHCH), 46.10 (N-CH₃), 48.93 (N-CH₂CH), 51.97 (OCH₃), 55.80 (N-CH₂CH₂), 58.14 (N-CH₂CH), 83.44 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 154.52 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CHCH), 174.68 (COOCH₃). HRMS (EI): [M⁺] calcd. for C₁₉H₃₄BNO₄: 351.2581; found: 351.2585.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67ec)**

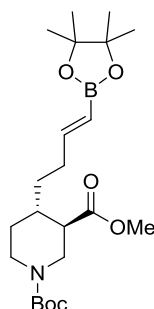


***cis*-67ec**

According to GP 4: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ba** (346 mg, 1.17 mmol), pinacolborane (170 mg, 1.29 mmol), Schwartz reagent (31.8 mg, 0.117 mmol) and triethylamine (11.8 mg, 0.117 mmol) were stirred for 23 hours at 40 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂ / EtOAc = 50:1). High viscous oil 363 mg, 72.6 % ***cis*-67ec**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2928, 2860, 1737, 1696, 1638, 1425, 1390, 1364, 1321, 1244, 1166, 1146, 1121, 1017, 972, 849 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 1.17 (s, 12 H, B-O-C(CH₃)₂), 1.30–1.37 (m, 10 H, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CHCHCH₂), 1.38–1.48 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH_{2ax}), 1.65–1.78 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.98–2.16 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.51 (s, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.94 (s, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.15 (dd, *J* = 13.8/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (s, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.85 (dd, *J* = 13.7/4.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.36 (d, *J* = 18.0 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 6.50 (dt, *J* = 17.9/6.2 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.09 (4 C, B-O-C(CH₃)₂), 27.53 (N-CH₂CH₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.09 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.37 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 36.50 (N-CH₂CHCH), 42.63 (N-CH₂CH₂), 43.93 (N-CH₂CH), 45.25 (N-CH₂CH), 51.73 (OCH₃), 79.62 (N-COOC(CH₃)₃), 83.29 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 153.57 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH), 173.12 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₃₈BKNO₆ 462.2429; found: 462.2422.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67ec)**

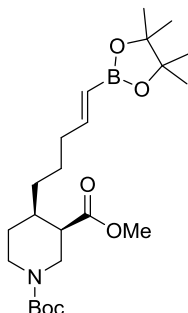


***trans*-67ec**

According to GP 4: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67ba** (346 mg, 1.17 mmol), pinacolborane (170 mg, 1.29 mmol), Schwartz reagent (31.8 mg, 0.117 mmol) and triethylamine (11.8 mg, 0.117 mmol) were stirred for 20 hours at 40 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂ / EtOAc = 50:1). High viscous oil 300 mg, 60.0% ***trans*-67ec**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2978, 2932, 2857, 2359, 2341, 1736, 1697, 1638, 1424, 1399, 1391, 1365, 1320, 1245, 1197, 1157, 1126, 1076, 1001, 972, 924, 894, 849, 766 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.92–1.06 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.07–1.22 (m, 13 H, B-O-C(CH₃)₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.35 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.37–1.48 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.58–1.74 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.89–2.02 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.05–2.19 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.52–2.84 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 3.87–4.20 (m, 2 H, N-CH_{2eq}CH, N-CH_{2eq}CH₂), 5.34 (d, *J* = 18.0 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 6.49 (dt, *J* = 17.9/6.2 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.08 (4 C, B-O-C(CH₃)₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.96 (N-CH₂CH₂), 32.49 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 32.89 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.90 (N-CH₂CHCH), 44.09 (N-CH₂CH₂), 46.31 (N-CH₂CH), 48.62 (N-CH₂CH), 51.94 (OCH₃), 79.97 (N-COOC(CH₃)₃), 83.26 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 153.42 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH), 154.65 (N-COOC(CH₃)₃), 173.91 (COOCH₃). HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₂H₃₈BNO₆, 423.2792; found: 423.2797.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67fc)**

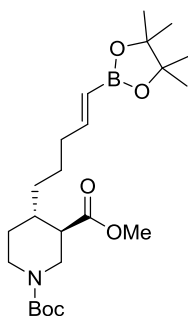


***cis*-67fc**

According to GP 4: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ca** (374 mg, 1.21 mmol), pinacolborane (175 mg, 1.33 mmol), Schwartz reagent (36.1 mg, 0.133 mmol) and triethylamine (13.6 mg, 0.133 mmol) were stirred for 24 hours at 40 °C. The crude product was purified by chromatography over Al₂O₃ Brockmann 1 topped with celite with CH₂Cl₂. High viscous oil 472 mg, 89.0% ***cis*-67fc**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2928, 2859, 2360, 2332, 1738, 1697, 1638, 1425, 1390, 1364, 1319, 1244, 1166, 1147, 1123, 971, 849, 805 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.18 (s, 12 H, B-O-C(CH₃)₂), 1.21–1.26 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.31–1.35 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH), 1.35–1.39 (m, 10 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-COOC(CH₃)₃), 1.42 (dd, *J* = 6.0/3.9 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.67–1.79 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.07 (q, *J* = 6.2 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.93–3.04 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.19 (dd, *J* = 13.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.61–3.71 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.84 (dd, *J* = 13.8/5.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.36 (dt, *J* = 17.9/1.5 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.53 (dt, *J* = 17.9/6.3 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.09 (4 C, B-O-C(CH₃)₂), 26.06 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.69 (N-CH₂CH₂), 28.75 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.95 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.74 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 36.94 (N-CH₂CHCH), 42.76 (N-CH₂CH₂), 44.07 (N-CH₂CH), 44.72 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 79.58 (N-COOC(CH₃)₃), 83.21 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 153.80 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 154.80 (N-COOC(CH₃)₃), 173.10 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₄₀BNO₆: 437.2949; found: 437.2978.

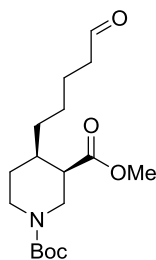
***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67fc)**



***trans*-67fc**

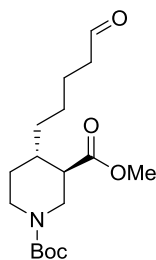
According to GP 4: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67ca** (195 mg, 0.63 mmol), pinacolborane (91 mg, 0.69 mmol), Schwartz reagent (17.1 mg, 0.063 mmol) and triethylamine (6.4 mg, 0.063 mmol) were stirred for 23 hours at room temperature. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂ / EtOAc = 50:1). High viscous oil 210 mg, 76.2 % ***trans*-67fc**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2933, 2864, 2362, 1736, 1697, 1638, 1424, 1398, 1391, 1365, 1320, 1275, 1245, 1214, 1156, 1003, 970, 928, 897, 867, 849, 805, 766 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.98–1.14 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.18 (s, 12 H, B-O-C(CH₃)₂), 1.21–1.35 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.41–1.46 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.62–1.73 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 1.97–2.18 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ox}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.60–2.70 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (t, *J* = 12.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.35 (dt, *J* = 17.9/1.5 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.51 (dt, *J* = 17.9/6.3 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 24.85 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 24.93 (4 C, B-O-C(CH₃)₂), 28.58 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.89 (N-CH₂CH₂), 33.65 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.67 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 38.04 (N-CH₂CHCH), 43.97 (N-CH₂CH₂), 46.16 (N-CH₂CH), 48.41 (N-CH₂CH), 51.70 (OCH₃), 79.77 (N-COOC(CH₃)₃), 83.05 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 153.59 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 154.50 (N-COOC(CH₃)₃), 173.88 (COOCH₃). HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₄₀BNO₆: 437.2949; found: 437.2937.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(5-oxopentyl)piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67af)**

470 mg (1.44 mmol) of ***cis*-67ga** were dissolved in THF (74 mL) and water (37 mL). After addition of $K_2OsO_4 \cdot 2 H_2O$ (63.9 mg, 0.173 mmol) the reaction mixture was stirred for 10 minutes, then $NaIO_4$ (1.85 g, 8.66 mmol) was added. After stirring for four hours at room temperature, the reaction mixture was poured into a solution of phosphate buffer pH 7.0 (80 mL) and Et_2O (140 mL). The aqueous phase was extracted three times with Et_2O (95 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent in vacuo gave the crude product that was purified by flash chromatography over silica gel (CH_2Cl_2 + 3% $EtOAc$). Colourless oil (356 mg, 75.3 % ***cis*-67af**).

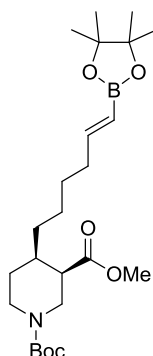
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2975, 2933, 2862, 2718, 2360, 2341, 1735, 1694, 1463, 1427, 1390, 1366, 1340, 1278, 1245, 1169, 1127, 1073, 1015, 978, 948, 867, 767, 667 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $C_2D_2Cl_4$): δ = 1.20–1.35 (m, 4 H, $N-CH_2CHCHCH_2CH_2$, $N-CH_2CHCHCH_2$), 1.37 (s, 9 H, $N-COOC(CH_3)_3$), 1.38–1.45 (m, 1 H, $N-CH_2CH_{2ax}$), 1.54 (p, J = 7.4/6.8 Hz, 2 H, $N-CH_2CHCHCH_2CH_2CH_2$), 1.67–1.78 (m, 2 H, $N-CH_2CH_{2eq}$, $N-CH_2CHCH_{ax}$), 2.33 (td, J = 7.3/1.8 Hz, 2 H, $N-CH_2CHCHCH_2CH_2CH_2CH_2$), 2.52 (q, J = 4.1 Hz, 1 H, $N-CH_2CH_{eq}CH$), 2.90–3.03 (m, 1 H, $N-CH_{2ax}CH_2$), 3.18 (dd, J = 13.8/3.9 Hz, 1 H, $N-CH_{2ax}CH$), 3.59 (s, 3 H, OCH_3), 3.62–3.72 (m, 1 H, $N-CH_{2eq}CH_2$), 3.86 (dd, J = 13.8/5.2 Hz, 1 H, $N-CH_{2eq}CH$), 9.67 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CHO$). ^{13}C NMR (101 MHz, $C_2D_2Cl_4$) δ = 22.39 ($N-CH_2CHCHCH_2CH_2CH_2$), 26.96 ($N-CH_2CHCHCH_2CH_2$), 27.73 ($N-CH_2CH_2$), 28.73 (3 C, $N-COOC(CH_3)_3$), 31.23 ($N-CH_2CHCHCH_2$), 36.92 ($N-CH_2CHCH$), 42.74 ($N-CH_2CH_2$), 43.89 ($N-CH_2CHCHCH_2CH_2CH_2CH_2$), 44.10 ($N-CH_2CH$), 44.80 ($N-CH_2CH$), 51.54 (OCH_3), 79.60 ($N-COOC(CH_3)_3$), 154.78 ($N-COOC(CH_3)_3$), 173.01 ($COOCH_3$), 202.60 ($CH_2CH_2CH_2CH_2CHO$) ppm. HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{29}NNaO_5$: 350.1943; found: 350.1937.

rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(5-oxopentyl)piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67af)**trans*-67af**

859 mg (2.64 mmol) of ***trans*-67ga** were dissolved in THF (123 mL) and water (62 mL). After addition of $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (136 mg, 0.370 mmol) the reaction mixture was stirred for 10 minutes, then NaIO_4 (3.39 g, 15.8 mmol) was added. After stirring for four hours at room temperature, the reaction mixture was poured into a solution of phosphate buffer pH 7.0 (140 mL) and Et_2O (200 mL). The aqueous phase was extracted three times with Et_2O (95 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent in vacuo gave the crude product that was purified by flash chromatography over silica gel (CH_2Cl_2 + 2% EtOAc). Colourless oil (642 mg, 74.3% ***trans*-67af**).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2865, 1732, 1694, 1479, 1428, 1392, 1367, 1319, 1300, 1246, 1158, 1033, 960, 929, 876, 799, 766 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 0.94–1.15 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.11–1.28 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.26–1.35 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.38 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.45–1.61 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.62–1.72 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.12 (td, J = 10.8/4.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.33 (tt, J = 7.4/1.8 Hz, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.65 (t, J = 11.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.69–2.80 (m, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.62 (s, 3 H, OCH_3), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 9.66 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 22.43 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.94 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 28.72 (3 C, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.04 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 34.03 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 38.00 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 43.89 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.09 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 46.33 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 48.59 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.90 (OCH_3), 79.98 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 154.65 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.99 (COOCH_3), 202.76 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: 327.2046; found: 327.2049.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67gc)**

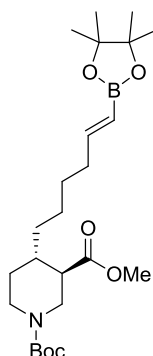


***cis*-67gc**

Under argon atmosphere dry chrom(II)-chloride (655 mg, 5.33 mmol) were suspended in THF (5 mL). The aldehyde ***cis*-67af** (218 mg, 0.666 mmol) in THF (1.5 mL) and 2-dichloromethyl-4,4,5,5-tetramethyl [1,3,2] dioxaborolane (281 mg, 1.33 mmol) THF (1.5 mL) were added quickly. Dry lithium-(I)-iodide (370 mg, 2.66 mmol) in THF (1.0 mL) was added dropwise. The flask was wrapped in aluminium foil and the reaction mixture was stirred for 17.5 h at room temperature before it was poured into phosphate buffer pH 7.0 (25 mL) and extracted four times with Et₂O (40 mL). Drying over Na₂SO₄ and removal of the solvent in vacuo delivered the crude product. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/EtOAc 40:1) yielded 235 mg (78.2%) of ***cis*-67gc**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2929, 2858, 2361, 2342, 1737, 1696, 1638, 1458, 1425, 1389, 1364, 1320, 1273, 1244, 1166, 1146, 1122, 1072, 996, 971, 869, 849, 805, 764 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.18 (s, 12 H, B-O-C(CH₃)₂), 1.21–1.34 (m, 5 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.36 (s, 10 H, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CHCHCH₂), 1.38–1.44 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.65–1.77 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.07 (q, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.46–2.54 (m, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.92–3.05 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.19 (dd, *J* = 13.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.60–3.70 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.83 (dd, *J* = 13.7/5.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.35 (d, *J* = 18.0 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.53 (dt, *J* = 18.0/6.3 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.08 (4 C, B-O-C(CH₃)₂), 26.96 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.78 (N-CH₂CH₂), 28.43 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 31.17 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.73 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 36.90 (N-CH₂CHCH), 42.69 (N-CH₂CH₂), 44.16 (N-CH₂CH), 44.76 (N-CH₂CH), 51.54 (OCH₃), 79.53 (N-COOC(CH₃)₃), 83.18 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 154.08 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 154.79 (N-COOC(CH₃)₃), 173.12 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₄₂BNO₆Na: 474.3003; found: 474.2997.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67gc)**

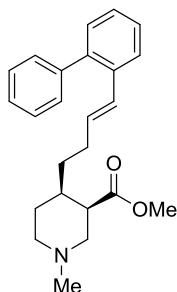


***trans*-67gc**

Under argon atmosphere dry chrom(II)-chloride (1.72 g, 14 mmol) were suspended in THF (14 mL). The aldehyde ***trans*-67af** (572 mg, 1.75 mmol) in THF (2 mL) and 2-dichloromethyl-4,4,5,5-tetramethyl [1,3,2] dioxaborolane (737 mg, 3.49 mmol) THF (3.0 mL) were added quickly. Dry lithium-(I)-iodide (936 mg, 6.99 mmol) in THF (2.5 mL) was added dropwise. The flask was wrapped in aluminium foil and the reaction mixture was stirred for 16.5 h at room temperature before it was poured into phosphate buffer pH 7.0 (45 mL) and extracted four times with Et₂O (60 mL). Drying over Na₂SO₄ and removal of the solvent in vacuo delivered the crude product. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/EtOAc 60:1) yielded 526 mg (66.6%) of ***trans*-67gc**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2931, 2857, 1736, 1698, 1638, 1464, 1423, 1398, 1390, 1364, 1319, 1266, 1242, 1214, 1153, 997, 970, 929, 879, 849, 813, 766 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.97–1.14 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.13–1.22 (m, 13 H, B-O-C(CH₃)₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.23–1.35 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.00–2.17 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.65 (t, *J* = 13.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.74 (t, *J* = 11.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.01–4.13 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.29–5.41 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.53 (dt, *J* = 17.9/6.3 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.08 (4C, B-O-C(CH₃)₂), 25.99 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.53 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.11 (N-CH₂CH₂), 34.19 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.74 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 38.15 (N-CH₂CHCH), 44.15 (N-CH₂CH₂), 46.34 (N-CH₂CH), 48.69 (N-CH₂CH), 51.87 (OCH₃), 79.90 (N-COOC(CH₃)₃), 83.19 (2 C, B-O-C(CH₃)₂), 154.13 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 154.67 (N-COOC(CH₃)₃), 174.10 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₄₂BNO₆Na: 474.3003; found: 474.2999.

***rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)]-2-yl]but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*cis*-66eg)**

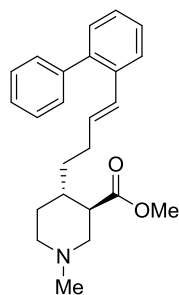


***cis*-66eg**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-66ec** (161 mg, 0.477 mmol), K₂CO₃ (207 mg, 1.50 mmol), 2-bromobiphenyl (**122**) (170 mg, 0.700 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (22.5 mg, 0.028 mmol) in 1,4-dioxane (1.65 mL) and H₂O (0.35 mL) stirred for 20 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel gave 122 mg (70.4%) of ***cis*-66eg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3332, 3078, 3054, 3022, 2924, 2851, 2361, 2341, 1731, 1659, 1597, 1574, 1494, 1443, 1365, 1301, 1257, 1196, 1156, 1073, 1028, 970, 916, 894, 869, 762, 700 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 1.25–1.35 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.42–1.55 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.69 (s, 1 H, N-CH₂CHCH), 1.72–1.82 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.95–2.04 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.04–2.13 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 2.16 (s, 3 H, N-CH₃), 2.31 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.41 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.53–2.67 (m, 2 H, N-CH₂CH, N-CH₂CHCH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 5.97–6.06 (m, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.29 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.18–7.31 (m, 6 H, Ar-H), 7.31–7.38 (m, 2 H, Ar-H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 28.00 (N-CH₂CH₂), 29.94 (N-CH₂CHCHCH₂), 31.01 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 34.75 (N-CH₂CHCH), 44.73 (N-CH₂CH), 46.77 (N-CH₃), 51.60 (OCH₃), 53.55 (N-CH₂CH₂), 55.65 (N-CH₂CH), 126.25 (CH=CHCCH), 127.19 (C-Ar), 127.23 (C-Ar), 127.74 (C-Ar), 128.29 (2 C-Ar), 129.49 (CH₂CH₂CH=CH), 130.10 (2 C-Ar), 130.45 (C-Ar), 131.75 (CH₂CH₂CH=CH), 136.02 (CH=CHC), 140.44 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 141.30 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 173.95 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₂ 364.2277; found: 364.2268.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*trans*-66eg)**

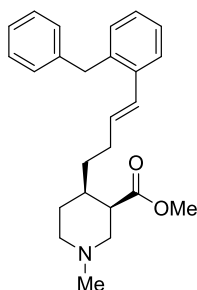


***trans*-66eg**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-66ec** (55 mg, 0.163 mmol), K₂CO₃ (67.6 mg, 0.489 mmol), 2-bromobiphenyl (**122**) (55.4 mg, 0.228 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (6.71 mg, 0.008 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) and H₂O (0.2 mL) stirred for 22 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel gave 50 mg (84.3%) of ***trans*-66eg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3378, 3058, 3022, 2925, 2850, 2786, 2359, 2341, 1734, 1652, 1596, 1487, 1448, 1434, 1379, 1325, 1263, 1242, 1195, 1155, 1072, 1009, 966, 859, 805, 789, 774, 745, 701, 667 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.14–1.27 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.45–1.61 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.78 (dq, J = 13.0/3.2/2.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.90 (td, J = 11.8/2.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 1.99 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.03–2.10 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.14–2.27 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₃), 2.34 (td, J = 10.9/3.7 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.79 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.87 (ddd, J = 10.9/3.5/1.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 6.11 (dt, J = 15.6/6.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 6.33 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 7.23–7.38 (m, 6 H, Ar-H, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.38–7.44 (m, 2 H, Ar-H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.36 (N-CH₂CH₂), 30.44 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 34.05 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.03 (N-CH₂CHCH), 46.43 (N-CH₃), 49.46 (N-CH₂CH), 51.87 (OCH₃), 55.88 (N-CH₂CH₂), 58.50 (N-CH₂CH), 126.38 (CH=CHCCH), 127.35 (CH=CHCCHCHCH), 127.40 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.95 (CH=CHCCHCH), 128.51 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.37 (CH₂CH₂CHCH), 130.30 (CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.57 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.17 (CH₂CH₂CHCH), 136.37 (CH=CH-CCH), 140.71 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.66 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 174.94 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₂: 364.2277; found: 364.2268.

***rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*cis*-66eh)**

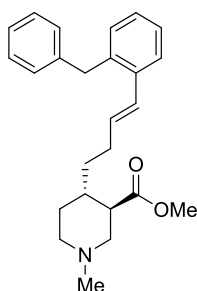


***cis*-66eh**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-66ec** (155 mg, 0.460 mmol), K₂CO₃ (207 mg, 1.38 mmol), 1-benzyl-2-bromobenzol (**123**) (125 mg, 0.506 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (20.7 mg, 0.025 mmol) in 1,4-dioxane (1.65 mL) and H₂O (0.35 mL) stirred for 20 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel gave 98 mg (56.5%) of ***cis*-66eh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3061, 3025, 2938, 2846, 2784, 2360, 2341, 1734, 1648, 1599, 1494, 1482, 1464, 1451, 1435, 1379, 1345, 1279, 1245, 1193, 1165, 1140, 1073, 1029, 963, 909, 846, 792, 778, 732, 697, 668 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 1.26–1.36 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.42–1.57 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.69 (s, 1 H, N-CH₂CHCH), 1.73–1.84 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.99–2.15 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 2.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, N-CH₂CH), 2.41 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.54–2.67 (m, 2 H, N-CH₂CH, N-CH₂CHCH), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (s, 2 H, Ar-CH₂-Ar), 5.97 (dt, *J* = 15.6/7.8/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH), 6.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.02–7.16 (m, 6 H, Ar-H), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, Ar-H), 7.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 28.03 (N-CH₂CH₂), 29.84 (N-CH₂CHCHCH₂), 31.18 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 34.75 (N-CH₂CHCH), 39.36 (Ar-CH₂-Ar), 44.72 (N-CH₂CH), 46.68 (N-CH₃), 51.65 (OCH₃), 53.37 (N-CH₂CH₂), 55.37 (N-CH₂CH), 126.27 (C-Ar), 126.39 (CH=CHCCH), 126.98 (C-Ar), 127.44 (C-Ar), 128.15 (CH₂CH₂CH=CH), 128.71 (2 C, Ar-C, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.05 (2 C, Ar-C, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 130.64 (Ar-C), 132.77 (CH₂CH₂CH=CH), 137.27 (C-Ar), 137.70 (C-Ar), 141.02 (C-Ar), 173.82 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₅H₃₂NO₂ 378.2433; found: 378.2425.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate**
(*trans*-66eh)



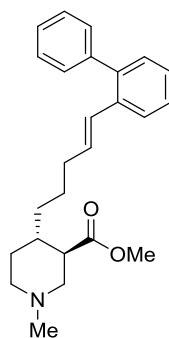
***trans*-66eh**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-66ec** (67.5 mg, 0.200 mmol), K₂CO₃ (83 mg, 0.60 mmol), 1-benzyl-2-bromobenzol (**123**) (49.4 mg, 0.22 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (8.2 mg, 0.01 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) and H₂O (0.2 mL) stirred for 20 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel gave 65 mg (85.6%) of ***trans*-66eh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3025, 2935, 2847, 2787, 1734, 1599, 1494, 1481, 1451, 1434, 1381, 1325, 1263, 1242, 1197, 1156, 1140, 1100, 1073, 1029, 1015, 964, 920, 841, 804, 793, 731, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 1.18–1.27 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH_{2ax}, N-CH₂CH_{2ax}), 1.47–1.53 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2eq}), 1.53–1.61 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.79 (dq, J = 13.2/3.4/3.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.88 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 1.99 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.05–2.14 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2CH2ax}), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃), 2.22–2.29 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2CH2eq}), 2.36 (td, J = 10.9/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.77 (dt, J = 11.1/4.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.87 (ddd, J = 10.9/3.7/1.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (s, 2 H, Ar-CH₂-Ar), 6.03 (dt, J = 15.6/6.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2CH2CHCH}), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{2CH2CHCH}), 7.11 (td, J = 7.8/1.5 Hz, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂CCHCHCHCHCH), 7.14–7.21 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCH, CH=CH-Ar-CH₂CCHCHCHCHCH), 7.23–7.28 (m, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂CCHCHCHCHCH), 7.44 (dd, J = 7.4/1.7 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.46 (N-CH₂CH₂), 30.54 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 34.13 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.11 (N-CH₂CHCH), 39.47 (Ar-CH₂-Ar), 46.44 (N-CH₃), 49.47 (N-CH₂CH), 51.89 (OCH₃), 55.86 (N-CH₂CH₂), 58.52 (N-CH₂CH), 126.41 (CH=CHCCHCHCH), 126.50 (CH=CH-CCH), 127.14 (CH=CH-Ar-CH₂CCHCHCHCHCH), 127.52 (CH=CHCCHCH), 128.09 (CH₂CH₂CHCH), 128.88 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.17 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.80 (CH=CHCCHCHCHCH), 133.13 (CH₂CH₂CHCH), 137.60 (CH=CH-CCH), 138.12 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-

Ph), 141.52 (CH=CHCCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 174.98 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₅H₃₂NO₂ 378.2433; found: 378.2425.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*trans*-66fg)**



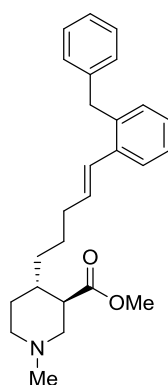
***trans*-66fg**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-66fc** (124 mg, 0.350 mmol), K₂CO₃ (145 mg, 1.05 mmol), 2-bromobiphenyl (**122**) (119 mg, 0.49 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (14.3 mg, 0.018 mmol) in 1,4-dioxane (1.20 mL) and H₂O (0.24 mL) stirred for 20 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (200:1) gave 108 mg (81.7%) of ***trans*-66fg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3365, 2931, 2850, 2787, 2360, 2339, 1734, 1680, 1435, 1381, 1325, 1261, 1196, 1155, 1072, 796, 746, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 1.08–1.16 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.17–1.27 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.28–1.40 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.43–1.57 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.76 (ddd, *J* = 13.2/6.7/3.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.92 (td, *J* = 11.9/2.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.06 (ddd, *J* = 31.6/16.0/9.2 Hz, 3 H, N-CH_{2ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.22 (s, 3 H, NCH₃), 2.34 (td, *J* = 10.9/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ox}CH), 2.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.87 (dd, *J* = 10.7/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 6.13 (dt, *J* = 15.7/6.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 6.32 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 7.22–7.31 (m, 3 H-Aryl, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.32–7.36 (m, 3 H-Aryl, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH), 7.41 (dd, *J* = 10.0/4.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.63 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.58 (N-CH₂CH₂), 33.77 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 34.15 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.54 (N-CH₂CHCH), 46.36 (N-CH₃), 49.38 (N-CH₂CH), 51.87 (OCH₃), 55.91 (N-CH₂CH₂), 58.47 (N-CH₂CH), 126.36 (CH=CHCCH), 127.31

(CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.40 (CH=CHCCHCHCH), 127.93 (CH=CHCCHCH), 128.52 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.34 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.31 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.58 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.38 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.44 (CH=CH-CCH), 140.73 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 141.69 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 174.99 (COOCH₃). HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₃₁NO₂: 377.2355; found: 377.2350.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate, *trans*-66fh**



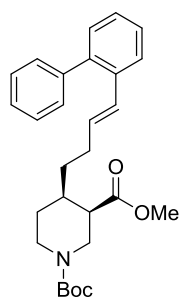
***trans*-66fh**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-66fc** (124 mg, 0.350 mmol), K₂CO₃ (145 mg, 1.05 mmol), 1-benzyl-2-bromobenzol (**123**) (98.1 mg, 0.385 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (14.32 mg, 0.018 mmol) in 1,4-dioxane (1.2 mL) and H₂O (0.24 mL) stirred for 20 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (250:1) gave 119 mg (86.6 %) of ***trans*-66fh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3023, 2931, 2848, 2787, 1734, 1680, 1601, 1495, 1450, 1435, 1381, 1325, 1263, 1244, 1196, 1155, 1074, 1030, 966, 731, 696 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CH₂Cl₂) δ = 1.09–1.17 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.19–1.26 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.28–1.40 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.44–1.57 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.77 (dq, J = 13.1/3.4/3.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.91 (td, J = 11.8/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.00 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.05–2.19 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃), 2.34 (td, J = 10.9/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.79 (dt, J = 11.3/4.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.87 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (s, 2 H, Ar-C-CHCHCHCHCH), 6.05 (dt, J = 15.6/6.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CHCH), 6.58 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CHCH), 7.08–7.20 (m, 6 H-Aryl, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 2

H-Aryl, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.43 (dd, $J = 7.4/1.7$ Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.62 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.65 (N-CH₂CH₂), 33.86 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 34.15 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.57 (N-CH₂CHCH), 39.52 (Ph-CH₂-Ph), 46.44 (N-CH₃), 49.42 (N-CH₂CH), 51.85 (OCH₃), 55.97 (N-CH₂CH₂), 58.56 (N-CH₂CH), 126.42 (CH=CHCCHCH), 126.52 (CH=CH-CCH), 127.13 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 127.49 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.13 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.88 (CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 129.20 (CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 130.80 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.36 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.71 (CH=CH-CCH), 138.13 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 141.56 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 175.06 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₆H₃₃NO₂: 391.2511; found: 391.2517.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67eg)**



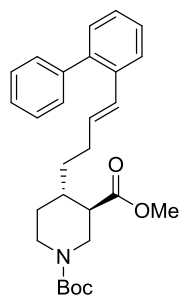
***cis*-67eg**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ec** (59.3 mg, 0.140 mmol), K₂CO₃ (58.0 mg, 0.420 mmol), 2-bromobiphenyl (**122**) (47.6 mg, 0.196 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (5.73 mg, 0.007 mmol) in 1,4-dioxane (0.50 mL) and H₂O (0.1 mL) stirred for 23 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (200:1) gave 46 mg (73.1%) of ***cis*-67eg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3056, 2975, 2928, 2858, 1736, 1694, 1596, 1475, 1462, 1426, 1389, 1365, 1339, 1277, 1244, 1168, 1072, 1009, 967, 687, 750, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.37 (s, 10 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-COOC(CH₃)₃), 1.38–1.48 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.68–1.78 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.01–2.15 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.50 (q, $J = 3.7$ Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.93 (s, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.14 (dd, $J = 13.8/3.9$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.89 (dd, $J = 13.7/5.0$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.01 (dt, $J = 15.7/6.9$ Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.19–7.22 (m, 2 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-

Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.22–7.26 (m, 1 H, CH=CHCCHCH), 7.26–7.31 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.32–7.37 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, CH=CHCCH). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 27.53 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.68 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.20 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.33 (N-CH₂CHCH), 42.90 (N-CH₂CH₂), 43.97 (N-CH₂CH), 44.94 (N-CH₂CH), 51.55 (OCH₃), 79.59 (N-COOC(CH₃)₃), 126.24 (CH=CHCCH), 127.17 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.21 (CH=CHCCHCHCH), 127.71 (CH=CHCCHCH), 128.25 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.66 (CH₂CH₂CHCH), 130.03 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.42 (CH=CHCCHCHCHCH), 131.44 (CH₂CH₂CHCH), 135.99 (CH=CH-CCH), 140.56 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.39 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 154.77 (N-COOC(CH₃)₃), 173.04 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NNaO}_4$: 472.2464; found: 472.2463.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67eg)**



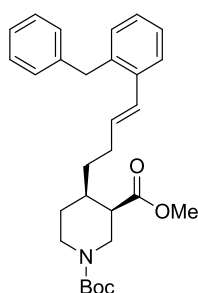
***trans*-67eg**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67ec** (76.0 mg, 0.180 mmol), SPhos (3.02 mg, 0.007 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (1.86 mg, 0.002 mmol), K_3PO_4 (118 mg, 0.540 mmol) and 2-iodobiphenyl (**124**) (72.0 mg, 0.252 mmol) in 1,4-dioxane (0.45 mL) and H_2O (0.23 mL) stirred for 9.25 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (200:1) gave 68 mg (84.0 %) of ***trans*-67eg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3058, 2975, 2931, 2854, 1734, 1694, 1596, 1549, 1530, 1475, 1424, 1391, 1365, 1318, 1296, 1247, 1158, 1130, 1074, 1033, 1009, 965, 924, 877, 749, 702 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 0.95–1.10 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.41–1.47 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.64–1.74 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 1.97–2.04 (1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.09–2.18 (m, 2 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.65 (t, $J = 12.3$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂),

4.09 (s, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.96–6.05 (m, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.18–7.22 (m, 2 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH), 7.22–7.26 (m, 1 H, CH=CHCCHCH), 7.26–7.31 (m, 3 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.32–7.37 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.91 (2 C, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.93 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.88 (N-CH₂CHCH), 37.72 (N-CH₂CH₂), 44.10 (N-CH₂CH), 46.31 (N-CH₂CH), 48.64 (N-CH₂CH), 51.80 (OCH₃), 79.95 (N-COOC(CH₃)₃), 126.29 (CH=CHCCH), 127.13 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.18 (CH=CHCCHCHCH), 127.68 (CH=CHCCHCH), 128.23 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.58 (CH₂CH₂CHCH), 130.04 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.39 (CH=CHCCHCHCHCH), 131.44 (CH₂CH₂CHCH), 136.05 (CH=CH-CCH), 140.59 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.42 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 154.65 (N-COOC(CH₃)₃), 173.88 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₈H₃₅NNaO₄: 472.2464; found: 472.2463.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67eh)**



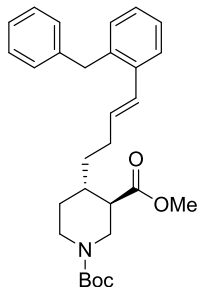
***cis*-67eh**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ec** (53.0 mg, 0.125 mmol), K₂CO₃ (51.8 mg, 0.375 mmol), 1-benzyl-2-bromobenzol (**123**) (34.0 mg, 0.138 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (5.12 mg, 0.006 mmol) in 1,4-dioxane (0.50 mL) and H₂O (0.10 mL) stirred for 20 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (100:1) gave 40 mg (69.0%) of ***cis*-67eh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 2973, 2927, 2859, 1736, 1692, 1599, 1548, 1530, 1494, 1478, 1451, 1426, 1389, 1365, 1365, 1339, 1277, 1245, 1167, 1124, 1073, 1016, 966, 866, 731, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.36–1.39 (m, 10 H, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CHCHCH₂), 1.40–1.48 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.69–1.79 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.06–2.20 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.50 (q, *J* = 4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.87–2.98 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.13 (dd, *J* = 13.8/3.9 Hz, 1 H, N-

$\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.58 (s, 3 H, OCH_3), 3.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.87 (dd, $J = 13.6/4.9$ Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.97 (s, 2 H, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 5.95 (dt, $J = 15.6/6.9$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 6.53 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 7.03–7.08 (m, 3 H, $\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-CCHCHCHCHCH}$, CH=CHCCHCHCHCHCH), 7.09–7.16 (m, 3 H, CH=CHCCHCH , CH=CHCCHCHCHCH , $\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-CCHCHCHCHCH}$), 7.18–7.22 (m, 2 H, $\text{CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH}_2\text{-CCH}$), 7.37 (dd, $J = 7.3/1.7$ Hz, 1 H, CH=CHCCH). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) $\delta = 27.58$ ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 28.74 (3 C, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.84 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 31.18 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 36.35 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 39.39 ($\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 42.80 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 44.00 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 44.90 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.58 (OCH_3), 79.59 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 126.23 ($\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-CCHCHCHCHCH}$), 126.45 (CH=CH-CCH), 126.95 (CH=CHCCHCH), 127.45 (CH=CHCCHCHCH), 128.40 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 128.67 (2 C, $\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-C-CHCHCHCHCH}$), 129.01 ($\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-C-CHCHCHCHCH}$), 130.66 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 137.29 (CH=CH-CCH), 137.71 ($\text{CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH}_2\text{-Ph}$), 141.03 ($\text{CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH}_2\text{-CCH}$), 154.78 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 173.05 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4$: 486.2620; found: 486.2618.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67eh)**



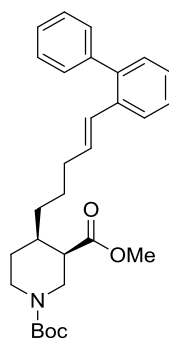
***trans*-67eh**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67ec** (76 mg, 0.18 mmol), SPhos (3.02 mg, 0.007 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (1.86 mg, 0.002 mmol), K_3PO_4 (118 mg, 0.540 mmol) and 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (74 mg, 0.25 mmol) in 1,4-dioxane (0.45 mL) and H_2O (0.23 mL) stirred for 9.5 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (200:1) gave 50 mg (60.0 %) of ***trans*-67eh**.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3018, 2978, 2930, 2855, 2359, 2340, 1731, 1687, 1600, 1494, 1478, 1466, 1451, 1429, 1392, 1367, 1319, 1296, 1247, 1216, 1159, 1131, 1030, 962, 926, 876, 755, 697, 667\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): $\delta = 0.95\text{--}1.12$ (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.11–1.27 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.39 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.40–1.45 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.66–1.77 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.98–

2.10 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.11–2.24 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.63 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (t, *J* = 11.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 3.92–4.01 (m, 3 H, N-CH_{2eq}CH₂, Ph-CH₂-Ph), 4.02–4.12 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.95 (dd, *J* = 14.8/7.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.53 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.02–7.08 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH), 7.08–7.16 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH), 7.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.94 (N-CH₂CH₂), 30.07 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 33.95 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.73 (N-CH₂CHCH), 39.34 (Ph-CH₂-Ph), 44.02 (N-CH₂CH₂), 46.31 (N-CH₂CH), 48.64 (N-CH₂CH), 51.90 (OCH₃), 79.97 (N-COOC(CH₃)₃), 126.22 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH), 126.48 (CH=CH-CCH), 126.94 (CH=CHCCHCHCH), 127.44 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.27 (CH₂CH₂CHCH), 128.67 (CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 129.05 (CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 130.61 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.54 (CH₂CH₂CHCH), 137.32 (CH=CH-CCH), 137.76 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 141.04 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 154.66 (N-COOC(CH₃)₃), 173.96 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₇NNaO₄: 486.2620; found: 486.2615.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67fg)**



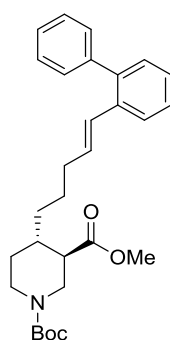
***cis*-67fg**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67fc** (87.6 mg, 0.200 mmol), K₂CO₃ (82.9 mg, 0.600 mmol), 2-bromobiphenyl (**122**) (68.0 mg, 0.280 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (8.18 mg, 0.010 mmol) in 1,4-dioxane (0.70 mL) and H₂O (0.14 mL) stirred for 19.5 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (200:1) gave 57 mg (61.5%) of ***cis*-67fg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2975, 2928, 2858, 1737, 1694, 1596, 1475, 1461, 1426, 1389, 1365, 1339, 1276, 1244, 1169, 1125, 1072, 1009, 967, 867, 801, 748, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.18–1.28

(m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.30–1.42 (m, 13 H, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂ax), 1.67–1.79 (m, 2 H, N-CH₂CH₂eq, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.51 (q, *J* = 4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.93–3.01 (m, 1 H, N-CH₂axCH₂), 3.18 (dd, *J* = 13.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂axCH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.61–3.70 (m, 1 H, N-CH₂eqCH₂), 3.85 (dd, *J* = 13.7/5.3 Hz, 1 H, N-CH₂eqCH), 6.04 (dt, *J* = 15.7/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.30 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.19–7.26 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.26–7.31 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.32–7.37 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 27.14 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.74 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.89 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.19 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 36.91 (N-CH₂CHCH), 42.85 (N-CH₂CH₂), 44.12 (N-CH₂CH), 44.84 (N-CH₂CH), 51.55 (OCH₃), 79.56 (N-COOC(CH₃)₃), 126.23 (CH=CHCCH), 127.13 (2 C, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.68 (CH=CHCCHCH), 128.24 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.41 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.07 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.42 (CH=CHCCHCHCHCH), 131.79 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.11 (CH=CH-CCH), 140.51 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.40 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 154.79 (N-COOC(CH₃)₃), 173.09 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₇NNaO₄: 486.2620; found: 486.2619.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67fg)**

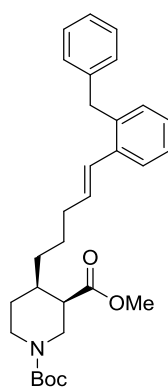


***trans*-67fg**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67fc** (100 mg, 0.229 mmol), SPhos (3.84 mg, 0.009 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (2.37 mg, 0.002 mmol), K₃PO₄ (151 mg, 0.690 mmol) and 2-iodobiphenyl (**124**) (91.6 mg, 0.321 mmol) in 1,4-dioxane (0.58 mL) and H₂O (0.29 mL) stirred for 9.5 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (200:1) gave 84 mg (79.1 %) of ***trans*-67fg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2975, 2931, 2856, 2358, 1735, 1695, 1596, 1475, 1424, 1391, 1365, 1318, 1297, 1277, 1243, 1156, 1073, 1009, 926, 868, 810, 790, 749, 702 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 0.95–1.06 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.06–1.14 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.21–1.35 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.35–1.45 (m, 10 H, N- $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.61–1.71 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.03 (tt, J = 14.3/7.2 Hz, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.13 (td, J = 10.6/3.9 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.66 (t, J = 12.7 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.75 (s, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.58 (s, 3 H, OCH_3), 3.96 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 4.07 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 6.03 (dt, J = 14.1/6.8 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 6.29 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 7.18–7.21 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CHCCHCHCH}$, $\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCH}$), 7.22–7.26 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCHCH}$), 7.26–7.31 (m, 3 H, $\text{CH}=\text{CH-Ar-C-CHCHCHCHCH}$, $\text{CH}=\text{CH-Ar-CCHCHCHCHCH}$), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, $\text{CH}=\text{CH-Ar-C-CHCHCHCHCH}$), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCH}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 26.17 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 28.74 (3 C, N- $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.09 (N- CH_2CH_2), 33.30 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.90 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 38.14 (N- CH_2CHCH), 44.15 (N- CH_2CH_2), 46.33 (N- CH_2CH), 48.63 (N- CH_2CH), 51.85 (OCH_3), 79.93 (N- $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 126.23 ($\text{CH}=\text{CHCCH}$), 127.13 (2 C, $\text{CH}=\text{CHCCHCHCH}$, $\text{CH}=\text{CH-Ar-C-CHCHCHCHCH}$), 127.67 ($\text{CH}=\text{CHCCHCH}$), 128.25 (2 C, $\text{CH}=\text{CH-Ar-C-CHCHCHCHCH}$), 129.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 130.08 (2 C, $\text{CH}=\text{CHAr-CCHCHCHCHCH}$), 130.41 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCH}$), 131.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 136.12 ($\text{CH}=\text{CH-CCH}$), 140.52 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHC-Ph}$), 141.40 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHC-CCH}$), 154.66 (N- $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 174.05 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4$: 486.2620; found: 486.2619.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67fh)**



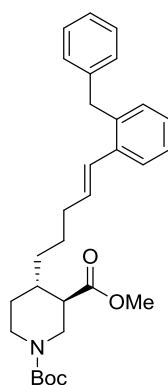
***cis*-67fh**

According to GP 5: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67fc** (88 mg, 0.20 mmol), K_2CO_3 (83 mg, 0.60 mmol), 1-benzyl-2-bromobenzol (**123**) (56.0 mg, 0.22 mmol) und 1,1'-

Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (8.18 mg, 0.01 mmol) in 1,4-dioxane (0.70 mL) and H₂O (0.14 mL) stirred for 20 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (150:1) gave 72 mg (75.4%) of **cis-67fh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3024, 2974, 2928, 2858, 1736, 1694, 1599, 1494, 1478, 1451, 1426, 1389, 1365, 1339, 1277, 1245, 1169, 1125, 1073, 1029, 1016, 966, 867, 750, 732, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.18–1.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.30–1.44 (m, 13 H, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.65–1.80 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.04–2.18 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.51 (s, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.90–3.05 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.18 (d, J = 13.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.57 (s, 3 H, OCH₃), 3.65 (s, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.85 (dd, J = 13.7/4.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.97 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 5.98 (dt, J = 15.1/6.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.52 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.00–7.16 (m, 6 H, Ar-H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.37 (d, J = 6.7 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 27.19 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.73 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.93 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.34 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 36.95 (N-CH₂CHCH), 39.35 (Ph-CH₂-Ph), 42.81 (N-CH₂CH₂), 44.11 (N-CH₂CH), 44.81 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 79.58 (N-COOC(CH₃)₃), 126.22 (C-Ar), 126.47 (CH=CH-CCH), 126.91 (C-Ar), 127.36 (C-Ar), 128.17 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.66 (2 C, C-Ar), 129.07 (2 C, C-Ar), 130.57 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.92 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.44 (CH=CH-CCH), 137.75 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.07 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 154.81 (N-COOC(CH₃)₃), 173.13 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₃₉NNaO₄: 500.2777; found: 500.2772.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67fh)**



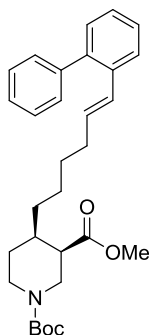
***trans*-67fh**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67fc** (69.1 mg, 0.158 mmol), SPhos

(2.65 mg, 0.003 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (1.64 mg, 0.002 mmol), K₃PO₄ (104 mg, 0.474 mmol) and 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (65.1 mg, 0.221 mmol) in 1,4-dioxane (0.40 mL) and H₂O (0.20 mL) stirred for 9.5 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc v/v= 200:1) gave 44 mg (58.3%) of **trans-67fh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3024, 2974, 2929, 2856, 2360, 2341, 1734, 1695, 1599, 1494, 1478, 1451, 1424, 1391, 1365, 1318, 1298, 1244, 1156, 1130, 1029, 962, 928, 866, 731, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.97–1.06 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.07–1.15 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.22–1.36 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.39 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.40–1.45 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.62–1.72 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.01–2.17 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.67 (t, J = 11.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (t, J = 11.5 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (s, 3 H, N-CH_{2eq}CH₂, Ph-CH₂-Ph), 4.08 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.96 (dt, J = 15.5/6.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.52 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.02–7.09 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.09–7.15 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.35–7.38 (m, 1 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 26.16 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.08 (N-CH₂CH₂), 33.44 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 33.85 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.14 (N-CH₂CHCH), 39.35 (Ph-CH₂-Ph), 44.14 (N-CH₂CH₂), 46.32 (N-CH₂CH), 48.57 (N-CH₂CH), 51.85 (OCH₃), 79.94 (N-COOC(CH₃)₃), 126.21 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.47 (CH=CH-CCH), 126.89 (CH=CHCCHCH), 127.35 (CH=CHCCHCHCH), 128.19 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.66 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.06 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.57 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.88 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.46 (CH=CH-CCH), 137.74 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.07 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 154.67 (N-COOC(CH₃)₃), 174.06 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₃₉NO₄Na: 500.2777; found: 500.2773.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67gg)**

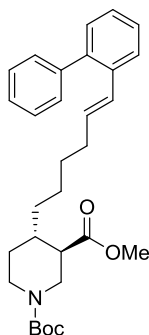


***cis*-67gg**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67gc** (81.0 mg, 0.180 mmol) SPhos (3.02 mg, 0.007 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (1.86 mg, 0.002 mmol), K₃PO₄ (122 mg, 0.540 mmol) and 2-iodobiphenyl (**124**) (72.0 mg, 0.252 mmol) in 1,4-dioxane (0.50 mL) and H₂O (0.25 mL) stirred for 9 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (200:1) gave 63 mg (73.3%) of ***cis*-67gg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3335, 3058, 2926, 2855, 2363, 1737, 1694, 1596, 1475, 1462, 1426, 1389, 1365, 1277, 1243, 1168, 1125, 1073, 970, 868, 749, 701 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.15–1.35 (m, 6 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.37 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.39–1.43 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.66–1.80 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.05 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.48–2.54 (m, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.94–3.03 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.19 (dd, *J* = 13.7/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.83 (dd, *J* = 13.7/5.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.05 (dt, *J* = 15.8/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.30 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.18–7.22 (m, 2 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH), 7.22–7.31 (m, 4 H, CH=CHCCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.31–7.37 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 26.92 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.72 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.54 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 31.14 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.12 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 36.96 (N-CH₂CHCH), 42.74 (N-CH₂CH₂), 44.19 (N-CH₂CH), 44.77 (N-CH₂CH), 51.53 (OCH₃), 79.56 (N-COOC(CH₃)₃), 126.24 (CH=CHCCH), 127.08 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.10 (CH=CHCCHCHCH), 127.67 (CH=CHCCHCH), 128.22 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.20 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.07 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.42 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.11 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.20 (CH=CH-CCH), 140.49 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 141.43 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 154.80 (N-COOC(CH₃)₃), 173.15 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₃₉NNaO₄: 500.2777; found: 500.2773.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67gg)**



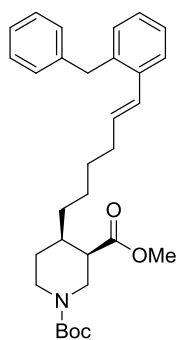
***trans*-67gg**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67gc** (150 mg, 0.332 mmol), SPhos (5.56 mg, 0.013 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (3.44 mg, 0.003 mmol), K₃PO₄ (218 mg, 0.996 mmol) and 2-iodobiphenyl (**124**) (133 mg, 0.465 mmol) in 1,4-dioxane (0.88 mL) and H₂O (0.44 mL) stirred for 9.5 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (200:1) gave 123 mg (77.6%) of ***trans*-67gg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3333, 2928, 2856, 2362, 1734, 1695, 1596, 1475, 1424, 1365, 1318, 1240, 1155, 965, 867, 800, 789, 747, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.94–1.11 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.11–1.22 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.23–1.36 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.67 (d, *J* = 12.2 Hz, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.11 (dt, *J* = 10.7/5.3 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.65 (t, *J* = 12.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (t, *J* = 11.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.05 (dt, *J* = 14.2/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.18–7.27 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.27–7.31 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.31–7.37 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.89 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.73 (N-COOC(CH₃)₃), 29.62 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 30.08 (N-CH₂CH₂), 33.11 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.15 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.17 (N-CH₂CHCH), 44.20 (N-CH₂CH₂), 46.33 (N-CH₂CH), 48.69 (N-CH₂CH), 51.83 (OCH₃), 79.92 (N-COOC(CH₃)₃), 126.23 (CH=CHCCH), 127.08 (CH=CHCCHCHCH), 127.11 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.67 (CH=CHCCHCH), 128.23 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 129.19 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.07 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 130.43 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.10 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.18 (CH=CH-CCH), 140.49 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.43 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 154.67 (N-

$\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, 174.07 (COOCH_3) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NNaO}_4$: 500.2777; found: 500.2773.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67gh)**



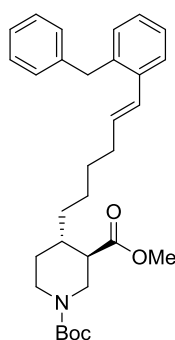
***cis*-67gh**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67gc** (88.0 mg, 0.195 mmol), SPhos (3.27 mg, 0.008 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.02 mg, 0.002 mmol), K_3PO_4 (128 mg, 0.585 mmol) and 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (80.3 mg, 0.273 mmol) in 1,4-dioxane (0.50 mL) and H_2O (0.25 mL) stirred for 9 h 40 min at 60 °C. Flash chromatography over silica gel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (200:1) gave 85 mg (88.7%) of ***cis*-67gh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3024, 3004, 2974, 2928, 2856, 1736, 1695, 1599, 1494, 1478, 1451, 1426, 1389, 1365, 1339, 1277, 1243, 1169, 1124, 1073, 1029, 1015, 965, 868, 749, 731, 697 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 1.17–1.34 (m, 5 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.37 (s, 10 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.38–1.44 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.66–1.78 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.11 (q, J = 6.9 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.51 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{eq}}\text{CH}$), 2.98 (dd, J = 12.6/8.7 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.19 (dd, J = 13.7/3.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.58 (s, 3 H, OCH_3), 3.65 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.84 (dd, J = 13.7/5.4 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 3.97 (s, 2 H, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 5.99 (dt, J = 15.5/6.9 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 7.00–7.16 (m, 6 H, CH=CHCCHCH , CH=CHCCHCHCH , CH=CHCCHCHCHCH , $\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-CCHCHCHCHCH}$, $\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-CCHCHCHCHCH}$), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, $\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-CCHCHCHCHCH}$), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 26.90 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 27.73 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 28.74 (3 C, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 29.56 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.20 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 33.27 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 36.94 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 39.33 ($\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 42.71 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 44.20 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 44.75 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.55 (OCH_3), 79.56 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 126.20 ($\text{CH=CH-Ar-CH}_2\text{-CCHCHCHCHCH}$).

CCHCHCHCHCH), 126.47 (CH=CH-CCH), 126.89 (CH=CHCCHCH), 127.31 (CH=CHCCHCHCH), 128.01 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.65 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.08 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.56 (CH=CHCCHCHCHCH), 133.21 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.52 (CH=CH-CCH), 137.75 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 141.09 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 154.81 (N-COOC(CH₃)₃), 173.17 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₄₁NNaO₄: 514.2933; found: 514.2929.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67gh)**



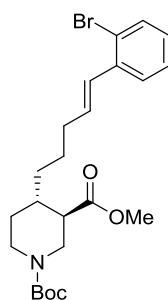
***trans*-67gh**

According to GP 6: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67gc** (125 mg, 0.277 mmol), SPhos (4.64 mg, 0.011 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (2.87 mg, 0.003 mmol), K₃PO₄ (182 mg, 0.831 mmol) and 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (114 mg, 0.388 mmol) in 1,4-dioxane (0.74 mL) and H₂O (0.37 mL) stirred for 9.75 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (200:1) gave 129 mg (94.9%) of ***trans*-67gh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3025, 2975, 2929, 2854, 1734, 1695, 1599, 1494, 1478, 1451, 1424, 1391, 1365, 1318, 1298, 1276, 1240, 1155, 1129, 1074, 1029, 963, 929, 867, 802, 730, 696 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.93–1.24 (m, 3 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.24–1.37 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.60–1.73 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.06–2.17 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (t, *J* = 11.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 3.91–4.00 (m, 3 H, N-CH_{2eq}CH₂, Ph-CH₂-Ph), 4.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.94–6.03 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.00–7.16 (m, 6 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.80 (N-

CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.63 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.54 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 29.98 (N-CH₂CH₂), 33.16 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.09 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.06 (N-CH₂CHCH), 39.24 (Ph-CH₂-Ph), 44.08 (N-CH₂CH₂), 46.24 (N-CH₂CH), 48.60 (N-CH₂CH), 51.73 (OCH₃), 79.82 (N-COOC(CH₃)₃), 126.09 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.36 (CH=CH-CCH), 126.78 (CH=CHCCHCH), 127.20 (CH=CHCCHCHCH), 127.89 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.55 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 128.97 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.45 (CH=CHCCHCHCHCH), 133.09 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.40 (CH=CH-CCH), 137.64 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 140.98 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 154.57 (N-COOC(CH₃)₃), 173.98 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₄₁NNaO₄: 514.2933; found: 514.2934.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(2-bromophenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67fi)**



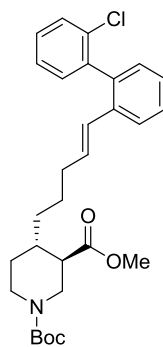
***trans*-67fi**

In a Schlenk tube with rubber septum ***trans*-67fc** (130 mg, 0.279 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (0.50 mL) and H₂O (0.1 mL). K₂CO₃ (116 mg, 0.837 mmol), 1-bromo-2-iodobenzol (**126**) (87 mg, 0.31 mmol) and PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (11.4 mg, 0.014 mmol) were added in that order. The reaction mixture was stirred for 21 h at 50 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product. Flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 700:1) delivered 89 mg (69.2%) of ***trans*-67fi**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2975, 2930, 2857, 2364, 1735, 1695, 1587, 1561, 1465, 1423, 1391, 1365, 1318, 1298, 1277, 1243, 1156, 1131, 1021, 962, 927, 866, 819, 748 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.06 (dtd, *J* = 14.1/12.2/4.3 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.12–1.23 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.32–1.37 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.37–1.40 (m, 10 H, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.43–1.56 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.68–1.76 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.10–2.23 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.68 (td, *J* = 12.8/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.76 (t, *J* = 12.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH),

3.61 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.08 (d, J = 12.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.08 (dt, J = 15.7/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.62 (dt, J = 15.7/1.5 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.00 (td, J = 7.7/1.7 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCBr), 7.15–7.21 (m, 1 H, CH=CHCCHCHCH), 7.41 (dd, J = 7.8/1.6 Hz, 1 H, CH=CHCCH), 7.46 (dd, J = 8.0/1.2 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCBr). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 26.03 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.13 (N-CH₂CH₂), 33.27 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 33.90 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.15 (N-CH₂CHCH), 44.14 (N-CH₂CH₂), 46.34 (N-CH₂CH), 48.63 (N-CH₂CH), 51.89 (OCH₃), 123.41 (CH=CHCCHCHCHCHC-Br), 127.22 (CH=CHCCHCHCH), 127.74 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.52 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 129.24 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 133.13 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 134.04 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.90 (CH=CH-CCH), 154.67 (N-COOC(CH₃)₃), 174.06 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₃₂BrNNaO₄: 488.1412; found: 488.1411.

(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{(*E*)-5-[2'-chloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67fj)



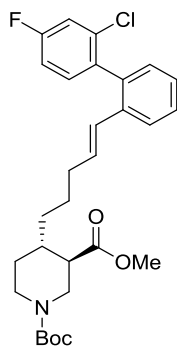
***trans*-67fj**

In a Schlenk tube with rubber septum SPhos (5.10 mg, 0.012 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (3.22 mg, 0.003 mmol) and *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-((*E*)-5-(2-bromophenyl)pent-4-en-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate (149 mg, 0.320 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (0.86 mL). Then the 2-chloro phenylboronic acid (77 mg, 0.48 mmol), K₃PO₄ (141 mg, 0.640 mmol) and H₂O (0.43 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 6 h at 50 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (800:1) delivered 141 mg (88.4%) of ***trans*-67fj**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2931, 2856, 2360, 2341, 1734, 1695, 1653, 1559, 1540, 1506, 1465, 1426, 1365, 1318, 1243, 1156, 1129, 1070, 1034, 963, 867, 753, 668 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.94–1.12 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.17–1.37 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.40 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.65 (d, J = 10.7 Hz, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 1.98 (q, J = 11.9/7.9 Hz, 2 H, N-

CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.12 (td, $J = 10.5/3.7$ Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.67 (t, $J = 12.7$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.77 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.95 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.93–6.06 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.15–7.31 (m, 5 H, Ar-H), 7.41 (dd, $J = 5.6/3.4$ Hz, 1 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCCI), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 26.08 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.09 (N-CH₂CH₂), 33.22 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 33.79 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.08 (N-CH₂CHCH), 44.12 (N-CH₂CH₂), 46.32 (N-CH₂CH), 48.56 (N-CH₂CH), 51.71 (OCH₃), 79.88 (N-COOC(CH₃)₃), 125.62 (CH=CHCCH), 126.68 (CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.18 (CH=CHCCHCHCH), 128.45 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.83 (CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.68 (CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 130.34 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.07 (CH=CH-Ar-CCH), 132.17 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 133.80 (CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCHCCI), 136.72 (CH=CH-CCH), 137.97 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 140.32 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 154.67 (N-COOC(CH₃)₃), 173.95 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₆ClNNaO₄: 520.2231; found: 520.2229.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-{(E)-5-[2'-chloro-4'-fluoro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl}-piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67fk)**

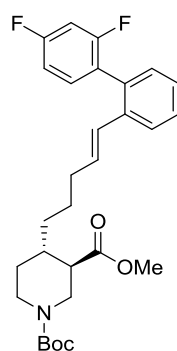


***trans*-67fk**

In a Schlenk tube with rubber septum SPhos (1.90 mg, 0.001 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (1.20 mg, 0.005 mmol) and *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-{(E)-5-(2-bromophenyl)pent-4-en-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate (54.0 mg, 0.120 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (0.32 mL). Then 2-chloro-4-fluorophenylboronic acid (31.4 mg, 0.18 mmol), K₃PO₄ (52.8 mg, 0.24 mmol) and H₂O (0.16 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 7.5 h at 50 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (800:1) delivered 56.3 mg (86.8%) of ***trans*-67fk**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061, 2975, 2931, 2857, 2362, 1734, 1695, 1603, 1574, 1500, 1473, 1425, 1390, 1365, 1318, 1297, 1244, 1198, 1157, 1060, 1045, 962, 927, 897, 858, 819, 793, 759 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 0.96–1.15 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 1.17–1.37 (m, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.40 (s, 9 H, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.59–1.74 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 2.01 (s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.12 (td, J = 10.7/3.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.67 (t, J = 12.6 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.77 (t, J = 12.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.59 (s, 3 H, OCH_3), 3.96 (d, J = 13.0 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 5.98 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 6.99 (td, J = 8.3/2.4 Hz, 1 H, CH=CH-Ar-CCHCH), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.13–7.24 (m, 3 H, Ar-H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCHCH), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ = 26.12 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 28.73 (3 C, $\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 30.11 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 33.29 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.82 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 38.09 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 44.12 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 46.33 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 48.58 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 51.73 (OCH_3), 79.91 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 113.99 (d, J_{CF} = 21.0 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 116.93 (d, J_{CF} = 24.5 Hz, $\text{CH=CH-Ar-CCHCHCFCH}$), 125.75 (CH=CHCCH), 126.79 (CH=CHCCHCHCH), 128.25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 128.41 (CH=CHCCHCH), 130.46 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.51 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 132.93 (d, J_{CF} = 8.5 Hz, CH=CHAr-CCHCHCF), 134.56 (d, J_{CF} = 10.6 Hz, $\text{CH=CHAr-CCHCHCFCHCl}$), 136.46 (d, J_{CF} = 3.4 Hz, $\text{CH=CHCCHCHCHCHC-CCH}$), 136.94 (2 C, CH=CH-CCH , $\text{CH=CHCCHCHCHCHC-Ph}$), 154.67 ($\text{N-COOC}(\text{CH}_3)_3$), 162.06 (d, J_{CF} = 248.3 Hz), 173.95 ($\text{N-CH}_2\text{CHCOOCH}_3$) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClFNNaO}_4$: 538.2136; found: 538.2137.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-[2',4'-difluoro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]-piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67fl)**



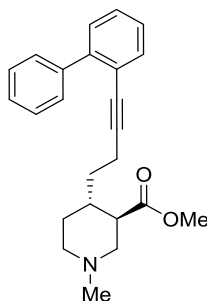
***trans*-67fl**

In a Schlenk tube with rubber septum SPhos (5.0 mg, 0.012 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (3.22 mg, 0.003 mmol) and *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(2-bromophenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (143 mg, 0.310 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (0.67 mL). Then 2,4-difluorophenylboronic acid (76 mg, 0.47 mmol), K_3PO_4 (132 mg, 0.620 mmol) and H_2O (0.33 mL) were added.

The reaction mixture was stirred for 6.5 h at 50 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (700:1) delivered 138.4 mg (89.4 %) of **trans-67fl**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2927, 2852, 2363, 2330, 1734, 1694, 1619, 1589, 1508, 1420, 1365, 1244, 1156, 1102, 963, 849, 783, 760 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 0.94–1.16 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.17–1.35 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.35–1.44 (m, 10 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-COOC(CH₃)₃), 1.59–1.74 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 1.94–2.07 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 2.08–2.19 (m, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.68 (t, J = 12.7/12.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.77 (t, J = 11.2/10.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 3.96 (d, J = 12.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.07 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 5.95–6.07 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.06–6.15 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.77–6.94 (m, 2 H, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 7.07–7.24 (m, 3 H, Ar-H), 7.24–7.33 (m, 1 H, CH=CHCCHCH), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 25.95 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.55 (N-COOC(CH₃)₃), 29.94 (N-CH₂CH₂), 33.12 (CH₂CH₂CH₂), 33.66 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.92 (N-CH₂CHCH), 43.96 (N-CH₂CH₂), 46.17 (N-CH₂CH), 48.43 (N-CH₂CH), 51.55 (OCH₃), 79.73 (N-COOC(CH₃)₃), 103.96 (t, 1 C, J_{CF} = 25.8 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 111.02 (dd, 1 C, J_{CF} = 21.0/3.5 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 124.87 (d, 1 C, J_{CF} = 19.5 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 125.84 (CH=CHCCH), 126.78 (CH=CHCCHCHCH), 128.25 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.31 (CH=CHCCHCH), 130.69 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.41 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 132.87 (dd, 1 C, J_{CF} = 9.4/4.8 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 133.21 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 137.01 (CH=CH-CCH), 154.49 (N-COOC(CH₃)₃), 161.13 (dd, 2 C, J_{CF} = 248.2/12.6 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 173.78 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₅F₂NNaO₄: 522.2432; found: 522.2431.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}-1-methylpiperidine-3-carboxylate
(*trans*-66bg)**

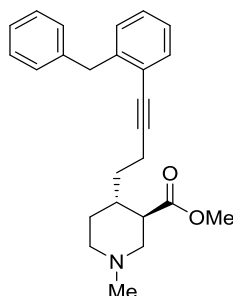


***trans*-66bg**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66ba** (62.8 mg, 0.30 mmol), Cu(I)-iodide (11.4 mg, 0.015 mmol), K₃PO₄ (131 mg, 0.60 mmol), 2-iodobiphenyl (**124**) (85.8 mg, 0.30 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (12.27 mg, 0.015 mmol) stirred in 1,4-dioxane (0.8 mL) and H₂O (0.2 mL) for 4 h 15 min at 60 °C. Flash chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (200:1) gave 91 mg (83.9%) of ***trans*-66bg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059, 3023, 2937, 2844, 2788, 1734, 1476, 1465, 1448, 1433, 1381, 1317, 1264, 1244, 1200, 1189, 1089, 1073, 1009, 973, 775, 757, 736, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.18 (dtd, J = 13.0/11.8/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.24–1.33 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.57–1.67 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.73 (dq, J = 13.1/3.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.86 (td, J = 11.7/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.01 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃), 2.22–2.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.30–2.40 (m, 2 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.71–2.78 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.86 (ddd, J = 11.0/3.8/1.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 7.25–7.29 (m, 1 H, CC-CCHCH), 7.32–7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.39–7.44 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.48–7.52 (m, 1 H, CC-CCH), 7.56–7.60 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 16.94 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.87 (N-CH₂CH₂), 33.03 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.57 (N-CH₂CHCH), 46.22 (N-CH₃), 49.06 (N-CH₂CH), 51.75 (OCH₃), 55.51 (N-CH₂CH), 58.19 (N-CH₂CH₂), 80.46 (CC-CCH), 93.11 (CC-CCH), 122.44 (CC-CCH), 127.32 (CC-CCHCH), 127.64 (CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.21 (CC-CCHCHCH), 128.25 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.56 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.77 (CC-CCHCHCHCH), 133.46 (CC-CCH), 141.03 (CC-CCHCHCHCHCH-CCH), 143.74 (CC-CCHCHCHCHCH-Ph), 174.52 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₇NO₂: 361.2042; found: 361.2038

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[4-(2-benzylphenyl)but-3-yn-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*trans*-66bh)**

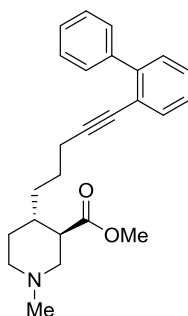


***trans*-66bh**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66ba** (69 mg, 0.33 mmol), Cu(I)-iodide (12.6 mg, 0.066 mmol), K₃PO₄ (145 mg, 0.66 mmol), 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (97.1 mg, 0.33 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (12.57 mg, 0.0165 mmol) stirred in 1,4-dioxane (0.88 mL) and H₂O (0.22 mL) for 4 h 15 min at 60 °C. Flash chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (200:1) gave 97 mg (78.3 %) of ***trans*-66bh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2846, 2787, 1734, 1597, 1494, 1483, 1447, 1433, 1381, 1316, 1264, 1244, 1189, 1156, 1139, 1089, 1072, 1029, 974, 757, 731, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.20–1.29 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.35–1.43 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.68–1.77 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.80–1.91 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH_{2ax}CH₂), 1.99 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.20 (s, 3 H, N-CH₃), 2.34–2.44 (m, 2 H, N-CH₂CH_{ox}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.50 (ddd, *J* = 16.8/8.3/5.3 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.73–2.79 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.87 (ddd, *J* = 11.0/3.8/1.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.12–7.16 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.16–7.23 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.24–7.28 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.37–7.40 (m, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 16.40 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.35 (N-CH₂CH₂), 32.71 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.02 (N-CH₂CHCH), 39.79 (CC-CCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 45.61 (N-CH₃), 48.47 (N-CH₂CH), 51.15 (OCH₃), 54.89 (N-CH₂CH₂), 57.61 (N-CH₂CH), 79.22 (CC-CCH), 93.56 (CC-CCH), 123.29 (CC-CCH), 125.67 (C-Ar), 125.77 (C-Ar), 127.54 (C-Ar), 128.04 (2 C-Ar), 128.61 (2 C-Ar), 128.99 (C-Ar), 131.91 (CC-CCH), 140.75 (CC-CCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 142.71 (CC-CCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 173.93 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₂₉NO₂: 375.2198; found: 375.2186.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-{5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*trans*-66cg)**

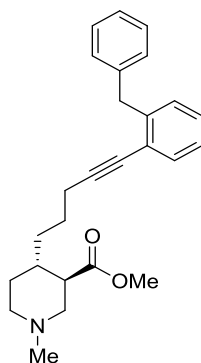


***trans*-66cg**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate ***trans*-66ca** (90 mg, 0.40 mmol), Cu(I)-iodid (15.2 mg, 0.08 mmol), K₃PO₄ (175 mg, 0.80 mmol), 2-iodobiphenyl (**124**) (114 mg, 0.40 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (16.4 mg, 0.02 mmol) stirred in 1,4-dioxane (1.04 mL) and H₂O (0.26 mL) for 5 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (250:1) gave 114 mg (75.9%) of ***trans*-66cg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3384, 3060, 3023, 2935, 2850, 2786, 2363, 1734, 1583, 1475, 1433, 1381, 1326, 1262, 1197, 1155, 1138, 1094, 1073, 1031, 877, 838, 757, 736, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.12–1.25 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH_{2ax}), 1.34–1.44 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.48–1.60 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.73 (dq, *J* = 13.2/3.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.90 (td, *J* = 11.8/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.00 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.21 (s, 3 H, NCH₃), 2.23–2.30 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.33 (td, *J* = 10.9/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.78 (dt, *J* = 11.5/4.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.86 (ddd, *J* = 10.9/3.7/1.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 7.27 (ddd, *J* = 7.6/6.5/2.3 Hz, 1 H, CC-CCHCH), 7.30–7.39 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.38–7.46 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.47–7.52 (m, 1 H, CC-CCH), 7.55–7.61 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 19.94 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 25.81 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.46 (N-CH₂CH₂), 33.70 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.15 (N-CH₂CHCH), 46.25 (N-CH₃), 49.18 (N-CH₂CH), 51.67 (OCH₃), 55.70 (N-CH₂CH₂), 58.36 (N-CH₂CH), 80.45 (CC-CCH), 93.52 (CC-CCH), 122.53 (CC-CCH), 127.31 (CC-CCHCH), 127.64 (CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.16 (CC-CCHCHCH), 128.21 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.58 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.75 (CC-CCHCHCHCH), 133.41 (CC-CCH), 141.07 (CC-CCHCHCHCHCHC-CCH), 143.76 (CC-CCHCHCHCHCHC-Ph), 174.79 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₂₉NO₂: 375.2198; found: 375.2197.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[5-(2-benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (*trans*-66ch)**

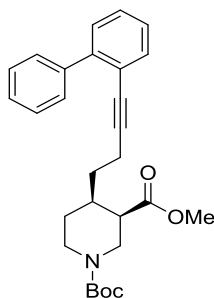


***trans*-66ch**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 1-methyl-4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate ***trans*-66ca** (90 mg, 0.40 mmol), Cu(I)-iodide (15.2 mg, 0.08 mmol), K₃PO₄ (175 mg, 0.80 mmol), 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (118 mg, 0.40 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (16.4 mg, 0.02 mmol) stirred in 1,4-dioxane (1.04 mL) and H₂O (0.26 mL) for 5 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (250:1) gave 137 mg (87.6%) of ***trans*-66ch**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3356, 3061, 3026, 2937, 2846, 2786, 1734, 1598, 1494, 1484, 1447, 1434, 1381, 1325, 1262, 1243, 1196, 1155, 1138, 1094, 1073, 1029, 876, 842, 811, 791, 757, 732, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.19–1.32 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.45–1.61 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.62–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.78 (dq, *J* = 13.2/3.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.91 (td, *J* = 11.8/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.01 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃), 2.32–2.47 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.74–2.82 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.87 (ddd, *J* = 10.9/3.7/1.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.11–7.20 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.20–7.24 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.24–7.29 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.38 (dd, *J* = 7.9/1.3 Hz, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 20.04 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.12 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.51 (N-CH₂CH₂), 33.82 (N-CH₂CH₂), 37.17 (N-CH₂CHCHCH₂), 40.45 (N-CH₂CHCH), 46.25 (Ph-CH₂-Ph), 49.21 (N-CH₃), 51.66 (N-CH₂CH), 55.72 (N-CH₂CH), 58.37 (OCH₃), 79.80 (CC-CCH), 94.63 (CC-CCH), 123.99 (CC-CCH), 126.30 (C-Ar), 126.37 (C-Ar), 128.09 (C-Ar), 128.65 (2 C-Ar), 129.22 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.59 (C-Ar), 132.53 (CC-CCH), 141.37 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 143.30 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 174.80 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₆H₃₁NO₂: 389.2355; found: 389.2353.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67bg)**

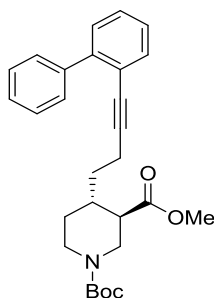


***cis*-67bg**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ba** (110 mg, 0.370 mmol), Cu(I)-iodide (14.1 mg, 0.074 mmol), K₃PO₄ (162 mg, 0.740 mmol), 2-iodobiphenyl (**124**) (106 mg, 0.370 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (15.1 mg, 0.018 mmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL) and H₂O (0.2 mL) for 16 h at 50 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (250:1) delivered 91 mg (55.0%) of ***cis*-67bg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 2975, 2928, 2863, 2227, 1736, 1694, 1476, 1463, 1449, 1428, 1389, 1365, 1339, 1277, 1246, 1169, 1121, 1062, 1024, 995, 952, 925, 864, 758, 737, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.25–1.34 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.37 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.40–1.48 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.60–1.75 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 2.22–2.33 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.42 (q, *J* = 3.7 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.78 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.96 (dd, *J* = 13.8/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.71 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 3.92 (dd, *J* = 13.6/4.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.21 (ddd, *J* = 7.5/6.6/2.3 Hz, 1 H, CC-CCHCH), 7.25–7.31 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.31–7.37 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, CC-CCH), 7.49–7.53 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 17.30 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.17 (N-CH₂CH₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.45 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.83 (N-CH₂CHCH), 43.05 (N-CH₂CH₂), 43.39 (N-CH₂CH), 45.21 (N-CH₂CH), 51.57 (OCH₃), 79.57 (N-COOC(CH₃)₃), 81.17 (CC-CCH), 92.69 (CC-CCH), 122.39 (CC-CCH), 127.23 (CC-CCHCH), 127.55 (CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.07 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.17 (CC-CCHCHCH), 129.53 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.70 (CC-CCHCHCHCH), 133.32 (CC-CCH), 141.11 (CC-CCHCHCHCHC-CCH), 143.94 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 154.71 (N-COOC(CH₃)₃), 172.96 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₈H₃₃NO₄Na: 470.2307; found: 470.2304.

***rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate (*trans*-67bg)**

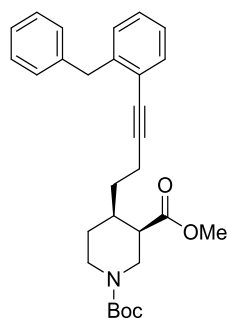


***trans*-67bg**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67ba** (92.0 mg, 0.309 mmol), Cu(I)-iodide (11.8 mg, 0.062 mmol), K₃PO₄ (135.4 mg, 0.618 mmol), 2-iodobiphenyl (**124**) (88.4 mg, 0.31 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (12.7 mg, 0.016 mmol) in 1,4-dioxane (0.8 mL) and H₂O (0.2 mL) for 6 h at 60 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (250:1) delivered 87 mg (62.9%) of ***trans*-67bg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3357, 3060, 2975, 2934, 2860, 2360, 2342, 1734, 1694, 1476, 1428, 1391, 1365, 1315, 1296, 1247, 1158, 1126, 1074, 1008, 964, 922, 872, 757, 737, 700 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.03 (qd, *J* = 12.2/4.4 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.27–1.37 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.46 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.59–1.64 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.70 (ddt, *J* = 15.0/8.3/3.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.75–1.86 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.18 (td, *J* = 10.8/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.24–2.41 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.66 (td, *J* = 13.0/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.82 (t, *J* = 12.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.28 (td, *J* = 7.2/2.1 Hz, 1 H, CC-CCHCH), 7.32–7.39 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.39–7.45 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.51–7.54 (m, 1 H, CC-CCH), 7.58–7.61 (m, 2 H, Ar-*H*). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 16.95 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 29.54 (N-CH₂CH₂), 32.90 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.40 (N-CH₂CHCH), 43.93 (N-CH₂CH₂), 46.17 (N-CH₂CH), 48.48 (N-CH₂CH), 51.92 (OCH₃), 80.00 (N-COOC(CH₃)₃), 80.99 (CC-CCH), 92.86 (CC-CCH), 122.36 (CC-CCH), 127.20 (C-Ar), 127.50 (C-Ar), 128.10 (2 C-Ar), 128.16 (C-Ar), 129.52 (2 C-Ar), 129.68 (C-Ar), 133.45 (CC-CCH), 141.00 (CC-CCHCHCHCHC-CCH), 143.82 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 154.62 (N-COOC(CH₃)₃), 173.68 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₈H₃₄NO₄: 448.2488; found: 448.2488.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[4-(2-benzylphenyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67bh)**

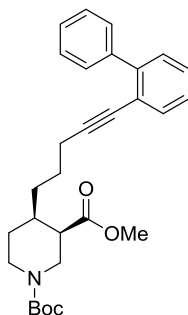


***cis*-67bh**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ba** (89 mg, 0.30 mmol), Cu(I)-iodide (11.4 mg, 0.060 mmol), K₃PO₄ (131 mg, 0.598 mmol), 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (88 mg, 0.30 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (12.2 mg, 0.015 mmol) in 1,4-dioxane (0.85 mL) and H₂O (0.17 mL) for 16 h at 50 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (250:1) delivered 82 mg (59.4%) of ***cis*-67bh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3331, 3061, 2926, 2863, 2363, 1736, 1693, 1598, 1494, 1482, 1426, 1389, 1365, 1245, 1169, 1121, 1026, 952, 864, 783, 757, 732, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.37 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.39–1.45 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.54–1.65 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.77 (dtd, J = 14.0/10.0/4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.86–1.94 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 2.42 (td, J = 7.0/4.3 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.54 (q, J = 4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.87 (t, J = 10.3 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.06 (dd, J = 13.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.94 (dd, J = 13.7/4.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.08 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.06–7.12 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.12–7.17 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.19–7.24 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.34–7.38 (m, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (126 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 17.47 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.30 (N-CH₂CH₂), 28.72 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.76 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.21 (N-CH₂CHCH), 40.49 (Ph-CH₂-Ph), 43.00 (N-CH₂CH₂), 43.61 (N-CH₂CH), 45.18 (N-CH₂CH), 51.62 (OCH₃), 79.61 (N-COOC(CH₃)₃), 80.44 (CC-CCH), 93.81 (CC-CCH), 123.86 (CC-CCH), 126.30 (C-Ar), 126.35 (C-Ar), 128.21 (C-Ar), 128.63 (2 C-Ar), 129.16 (2 C-Ar), 129.64 (C-Ar), 132.61 (CC-CCH), 140.99 (CC-CCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 142.95 (CC-CCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 154.72 (N-COOC(CH₃)₃), 172.93 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₅NO₄Na: 484.2464; found: 484.2460.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67cg)**

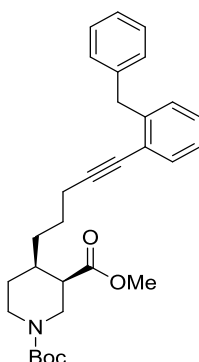


***cis*-67cg**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ca** (76.1 mg, 0.246 mmol), Cu(I)-iodide (9.56 mg, 0.049 mmol), K₃PO₄ (108 mg, 0.492 mmol), 2-iodobiphenyl (**124**) (70.3 mg, 0.246 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (110.0 mg, 0.0123 mmol) in 1,4-dioxane (0.68 mL) and H₂O (0.14 mL) for 16 h at 50 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (250:1) delivered 68 mg (60.0%) of ***cis*-67cg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3330, 2928, 2862, 2361, 1736, 1693, 1477, 1430, 1390, 1365, 1245, 1169, 1122, 1071, 869, 758, 736, 700 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.16–1.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.37 (s, 11 H, N-CH₂CH₂, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CHCHCH₂), 1.40–1.46 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.61–1.75 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.17–2.29 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.42–2.52 (m, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.16 (dd, *J* = 13.7/3.5 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.61 (s, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.83 (dd, *J* = 13.7/5.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CC-CCHCH), 7.23–7.38 (m, 5 H, Ar-H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CC-CCH), 7.48–7.57 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 19.82 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.38 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.67 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.61 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.65 (N-CH₂CHCH), 42.75 (N-CH₂CH₂), 44.03 (N-CH₂CH), 44.83 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 79.59 (N-COOC(CH₃)₃), 80.89 (CC-CCH), 93.42 (CC-CCH), 122.45 (CC-CCH), 127.20 (CC-CCHCH), 127.49 (CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.05 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.12 (CC-CCHCHCH), 129.54 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.68 (CC-CCHCHCHCH), 133.42 (CC-CCH), 141.00 (CC-CCHCHCHCHC-CCH), 143.76 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 154.78 (N-COOC(CH₃)₃), 173.02 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₅NO₄Na: 484.2464; found: 484.2458.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[5-(2-benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67ch)**

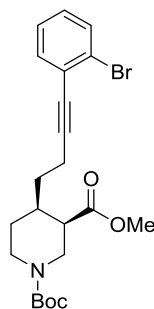


***cis*-67ch**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ca** (76.1 mg, 0.246 mmol), Cu(I)-iodide (9.56 mg, 0.049 mmol), K₃PO₄ (108 mg, 0.492 mmol), 1-benzyl-2-iodobenzol (**125**) (72.4 mg, 0.246 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (110.0 mg, 0.012 mmol) in 1,4-dioxane (0.68 mL) and H₂O (0.14 mL) for 16 h at 50 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (250:1) delivered 80 mg (68.4%) of ***cis*-67ch**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3331, 3062, 2976, 2932, 2863, 2364, 2197, 1737, 1693, 1599, 1548, 1494, 1479, 1433, 1391, 1366, 1339, 1278, 1247, 1162, 1124, 1071, 1016, 951, 866, 758, 698 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.37 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.39 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.45–1.59 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.68–1.80 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 2.37 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.48–2.56 (m, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.96 (s, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.17 (dd, *J* = 13.8/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.85 (dd, *J* = 13.7/5.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.07 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.03–7.18 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.18–7.24 (m, 2 H, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 19.92 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.78 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.72 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.86 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.75 (N-CH₂CHCH), 40.50 (Ph-CH₂-Ph), 42.83 (N-CH₂CH₂), 44.08 (N-CH₂CH), 44.78 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 79.60 (N-COOC(CH₃)₃), 80.18 (CC-CCH), 94.50 (CC-CCH), 123.93 (CC-CCH), 126.27 (C-Ar), 126.30 (C-Ar), 128.11 (CC-CCHCHCH), 128.61 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.26 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.54 (C-Ar), 132.57 (CC-CCH), 141.06 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 143.04 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 154.77 (N-COOC(CH₃)₃), 173.02 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₃₇NO₄Na: 498.2620; found: 484.2618.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[4-(2-bromophenyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67bi)**

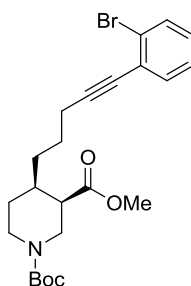


***cis*-67bi**

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ba** (167 mg, 0.562 mmol), Cu(I)-iodide (21.4 mg, 0.112 mmol), K₃PO₄ (246 mg, 1.12 mmol), 1-bromo-2-iodobenzol (**126**) (159 mg, 0.562 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (22.98 mg, 0.028 mmol) in 1,4-dioxane (1.55 mL) and H₂O (0.31 mL) for 16 h at 50 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (125:1) delivered 158 mg (62.3%) of ***cis*-67bi**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2974, 2948, 2928, 2862, 2360, 2232, 1736, 1695, 1587, 1556, 1469, 1426, 1389, 1365, 1339, 1277, 1245, 1170, 1121, 1052, 1025, 993, 973, 952, 864, 755, 711 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.37 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.48–1.53 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.56–1.72 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.76–1.88 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.00–2.15 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 2.46 (td, *J* = 6.9/2.1 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.62 (q, *J* = 4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.88–2.98 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.14 (dd, *J* = 13.8/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 4.01 (dd, *J* = 13.7/4.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.07 (td, *J* = 7.8/1.6 Hz, 1 H, CC-CCHCHCH), 7.12–7.23 (m, 1 H, CC-CCHCHCH), 7.37 (dd, *J* = 7.7/1.6 Hz, 1 H, CC-CCH), 7.50 (dd, *J* = 8.0/0.6 Hz, 1 H, CC-CCHCHCHCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 17.50 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.34 (N-CH₂CH₂), 28.73 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.55 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.14 (N-CH₂CHCH), 43.16 (N-CH₂CH₂), 43.58 (N-CH₂CH), 45.36 (N-CH₂CH), 51.66 (OCH₃), 79.62 (N-COOC(CH₃)₃), 80.35 (CC-CCH), 94.93 (CC-CCH), 125.76 (CC-CCHCHCHCHC-Br), 126.11 (CC-CCH), 127.28 (CC-CCHCH), 129.16 (CC-CCHCHCH), 132.60 (CC-CCHCHCHCH), 133.64 (CC-CCH), 154.74 (N-COOC(CH₃)₃), 173.00 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₂₈BrNO₄Na : 472.1099; found: 472.1098.

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[5-(2-bromophenyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67*ci*)**

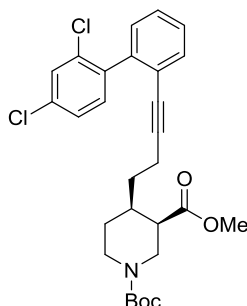


cis*-67*ci

According to GP 7: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67*ca*** (93 mg, 0.30 mmol), Cu(I)-iodide (11.4 mg, 0.06 mmol), K₃PO₄ (131 mg, 0.60 mmol), 1-bromo-2-iodobenzol (**126**) (87 mg, 0.30 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (12.3 mg, 0.015 mmol) in 1,4-dioxane (0.85 mL) and H₂O (0.17 mL) for 17 h at 50 °C. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (500:1) delivered 90 mg (64.7%) of ***cis*-67*ci***.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2926, 2857, 2364, 1737, 1693, 1468, 1426, 1390, 1365, 1244, 1167, 1121, 1025, 870, 755 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.37 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.45 (s, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.50–1.67 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.79 (s, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.41 (s, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.55 (s, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.99 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.21 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (s, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.86 (dd, *J* = 13.7/4.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CC-CCHCHCH), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CC-CCHCH), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CC-CCH), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, CC-CCHCHCHCH). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 19.93 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.51 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.75 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.69 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.70 (N-CH₂CHCH), 42.69 (N-CH₂CH₂), 44.17 (N-CH₂CH), 44.76 (N-CH₂CH), 51.66 (OCH₃), 79.61 (N-COOC(CH₃)₃), 80.07 (CC-CCH), 95.57 (CC-CCH), 125.74 (CC-CCHCHCHCHC-Br), 126.23 (CC-CCH), 127.25 (CC-CCHCH), 129.07 (CC-CCHCHCH), 132.57 (CC-CCHCHCHCH), 133.62 (CC-CCH), 154.80 (N-COOC(CH₃)₃), 173.07 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₃₀BrNO₄Na : 486.1256; found: 486.1254

***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-{4-[2',4'-dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67bm)**

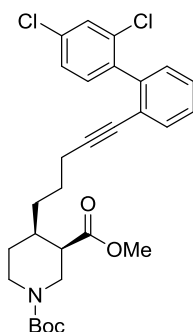


***cis*-67bm**

In a Schlenk tube with rubber septum SPhos (5.1 mg, 0.012 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (3.22 mg, 0.003 mmol) and *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(tert-butyl) 3-methyl 4-[4-(2-bromophenyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (140 mg, 0.311 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (0.66 mL). Then the 2,4-dichlorophenylboronic acid (90.8 mg, 0.466 mmol), K₃PO₄ (136 mg, 0.622 mmol) and water (0.33 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 5 h at 50 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (300:1) delivered 136 mg (84.4 %) of ***cis*-67bm**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3006, 2976, 2949, 2929, 2864, 1737, 1694, 1586, 1551, 1494, 1465, 1428, 1389, 1365, 1340, 1310, 1294, 1277, 1246, 1171, 1122, 1102, 1071, 1025, 1004, 973, 952, 927, 865, 812, 759, 718, 666 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.22–1.32 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.32–1.43 (m, 11 H, N-COOC(CH₃)₃, N-CH₂CHCHCH₂), 1.56–1.71 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCHCH_{2ax}), 2.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.40 (q, *J* = 3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.85 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.04 (dd, *J* = 13.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.57 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.93 (dd, *J* = 13.4/4.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.15–7.20 (m, 1 H, Ar-*H*), 7.21–7.25 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.25–7.30 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.41–7.46 (m, 2 H, Ar-*H*). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 17.11 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.22 (N-CH₂CH₂), 28.74 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.33 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.68 (N-CH₂CHCH), 43.00 (N-CH₂CH₂), 43.37 (N-CH₂CH), 45.13 (N-CH₂CH), 51.60 (OCH₃), 79.60 (N-COOC(CH₃)₃), 80.10 (CC-CCH), 93.38 (CC-CCH), 123.77 (C_q-Ar), 126.83 (C-Ar), 127.72 (C-Ar), 128.18 (C-Ar), 129.34 (C-Ar), 129.84 (C-Ar), 132.45 (C-Ar), 132.74 (C-Ar), 134.02 (C_q-Ar), 134.47 (C_q-Ar), 138.89 (C_q-Ar), 140.77 (C_q-Ar), 154.71 (N-COOC(CH₃)₃), 172.89 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₈H₃₁Cl₂NO₄ : 515.1630; found: 515.1630.

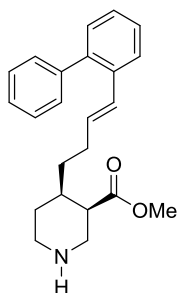
***rac*-(3*R*,4*R*)-1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-{5-[2',4'-dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate (*cis*-67cm)**



***cis*-67cm**

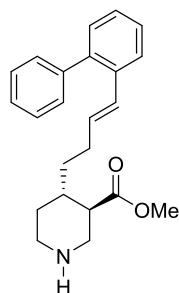
In a Schlenk tube with rubber septum SPhos (3.64 mg, 0.01 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (2.30 mg, 0.002 mmol) and *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(tert-Butyl) 3-methyl 4-[5-(2-bromophenyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate (103 mg, 0.222 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (0.6 mL). Then the 2,4-dichloro phenylboronic acid (64.8 mg, 0.333 mmol), K₃PO₄ (93 mg, 0.44 mmol) and water (0.3 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 4 h 15 min at 60 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with phosphate buffer pH 7.00 and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to give the crude product. Flash chromatography over silica gel CH₂Cl₂/EtOAc (200:1) delivered 92 mg (78.1%) of ***cis*-67cm**

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 2973, 2933, 2861, 2359, 1737, 1693, 1586, 1551, 1464, 1426, 1389, 1365, 1278, 1244, 1157, 1121, 1101, 1071, 1045, 1019, 1004, 868, 813, 761, 735 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.12–1.35 (m, 5 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.38 (s, 9 H, N-COOC(CH₃)₃), 1.57–1.77 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 2.15 (td, J = 6.6/2.9 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 2.48 (q, J = 4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.87–3.02 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.15 (dd, J = 13.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.57 (s, 3 H, OCH₃), 3.63–3.78 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.89 (dd, J = 13.4/4.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.15–7.21 (m, 1 H, Ar-H), 7.21–7.30 (m, 4 H, Ar-H), 7.40–7.46 (m, 2 H, Ar-H). ¹³C NMR (101 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 19.66 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.43 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.67 (N-CH₂CH₂), 28.75 (3 C, N-COOC(CH₃)₃), 30.72 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.78 (N-CH₂CHCH), 42.88 (N-CH₂CH₂), 43.97 (N-CH₂CH), 44.96 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 79.58 (N-COOC(CH₃)₃), 79.83 (CC-CCH), 94.19 (CC-CCH), 123.90 (C_q-Ar), 126.78 (C-Ar), 127.59 (C-Ar), 128.14 (C-Ar), 129.33 (C-Ar), 129.83 (C-Ar), 132.38 (C-Ar), 132.76 (C-Ar), 133.90 (C_q-Ar), 134.45 (C_q-Ar), 138.85 (C_q-Ar), 140.78 (C_q-Ar), 154.75 (N-COOC(CH₃)₃), 172.95 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₉H₃₃Cl₂NO₄ : 529.1787; found: 529.1758.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{{(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*cis*-69eg)**cis*-69eg**

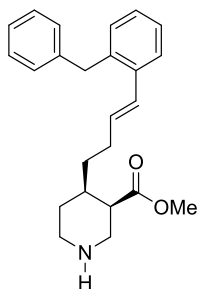
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{{(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67eg** (60.7mg, 0.135 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL), TFA (154 mg, 1.35 mmol) at 0 °C for 4 hours. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 41 mg, 86.9% of ***cis*-69eg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3333, 3057, 3022, 2927, 2853, 1726, 1654, 1647, 1596, 1560, 1545, 1498, 1474, 1450, 1435, 1386, 1351, 1318, 1196, 1163, 1117, 1073, 1009, 966, 916, 837, 807, 796, 748, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 1.40 (dd, *J* = 7.4/7.0 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.43–1.61 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 1.77 (s, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.16 (dd, *J* = 7.8/7.2 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.54–2.63 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 2.77 (dd, *J* = 13.5/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.81 (s, 1 H, NH), 3.03 (dt, *J* = 12.7/3.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.16 (dd, *J* = 13.4/3.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 6.11 (dt, *J* = 15.7/7.1/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.34 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.22–7.36 (m, 6 H, Ar-H), 7.37–7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 28.71 (N-CH₂CH₂), 30.70 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 33.04 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.80 (N-CH₂CHCH), 43.72 (N-CH₂CH), 45.63 (N-CH₂CH₂), 47.80 (N-CH₂CH), 51.63 (OCH₃), 126.32 (CH=CHCCH), 127.39 (C-Ar), 127.43 (C-Ar), 127.95 (C-Ar), 128.51 (C-Ar), 129.55 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.25 (C-Ar), 130.59 (C-Ar), 131.97 (CH₂CH₂CHCH), 136.28 (CH=CH-CCH), 140.75 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.66 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 174.68 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120; found: 350.2112.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-69eg)**trans*-69eg**

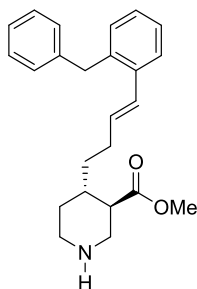
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67eg** (34 mg, 0.08 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL), TFA (86 mg, 0.08 mmol) at 0 °C for 15 minutes then 1.5 hours at room temperature. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 23 mg, 86.6% of carboxylate ***trans*-69eg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 3022, 2926, 2851, 1731, 1647, 1596, 1498, 1474, 1449, 1434, 1361, 1323, 1299, 1257, 1197, 1158, 1143, 1072, 1028, 1009, 966, 915, 835, 808, 793, 775, 746, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.03 (qd, J = 12.3/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.19–1.27 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.43–1.51 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.68–1.80 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH_{2eq}), 1.95 (s, 1 H, NH), 2.00–2.09 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.14–2.24 (m, 2 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.56 (td, J = 12.4/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.64 (dd, J = 11.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.03 (d, J = 12.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.13 (dd, J = 12.2/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 6.10 (dt, J = 15.9/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.33 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.23–7.31 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.31–7.36 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.38–7.43 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.56 (dd, J = 7.4/1.0 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.19 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.33 (N-CH₂CH₂), 34.62 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.82 (N-CH₂CHCH), 46.55 (N-CH₂CH₂), 49.66 (N-CH₂CH), 50.64 (N-CH₂CH), 51.84 (OCH₃), 126.37 (CH=CHCCH), 127.35 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.40 (CH=CHCCHCHCH), 127.95 (CH=CHCCHCHCH), 128.50 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.38 (CH₂CH₂CHCH), 130.29 (2C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.57 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.15 (CH₂CH₂CHCH), 136.36 (CH=CH-CCH), 140.71 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 141.66 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 175.03 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120; found: 350.2109.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-69eh)**cis*-69eh**

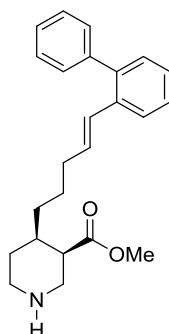
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67eh** (40.8mg, 0.088 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL), TFA (100 mg, 0.88 mmol) at 0 °C for three hours and 10 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 28 mg, 87.5% of ***cis*-69eh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3024, 2925, 2851, 1732, 1688, 1599, 1494, 1481, 1451, 1436, 1378, 1288, 1200, 1172, 1129, 1073, 1048, 1029, 1002, 965, 829, 799, 733, 720, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 1.41 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.60–1.66 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CH_{2ax}), 1.82–1.89 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.17–2.26 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.71–2.79 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 2.91 (dd, *J* = 13.4/3.5 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.14 (dt, *J* = 13.1/4.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.25 (dd, *J* = 13.4/4.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 4.04 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.03 (dt, *J* = 15.3/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.08–7.14 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH), 7.15–7.22 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.22–7.28 (m, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.58 (N-CH₂CH₂), 30.81 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.80 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.45 (N-CH₂CHCH), 39.53 (Ph-CH₂-Ph), 42.17 (N-CH₂CH), 43.63 (N-CH₂CH₂), 45.29 (N-CH₂CH), 52.31 (OCH₃), 126.45 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.48 (CH=CH-CCH), 127.22 (CH=CHCCHCH), 127.72 (CH=CHCCHCHCH), 128.73 (CH₂CH₂CHCH), 128.90 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.08 (CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.98 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.12 (CH₂CH₂CHCH), 137.34 (CH=CH-CCH), 138.02 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.47 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 173.85 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₂: 364.2277; found: 364.2270.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-69eh)**trans*-69eh**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67eh** (38 mg, 0.082 mmol) in CH₂Cl₂ (0.35 mL), TFA (93 mg, 0.82 mmol) at 0 °C for 4 hours and 15 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 18 mg, 60.4% of ***trans*-69eh**.

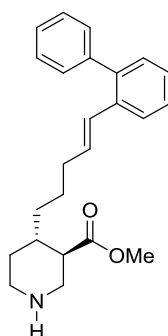
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3346, 3060, 3025, 2925, 2851, 1731, 1598, 1494, 1481, 1451, 1434, 1362, 1324, 1257, 1196, 1157, 1029, 965, 800, 785, 731, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 1.02 (qd, J = 12.1/4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.19–1.28 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.43–1.55 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, NH), 1.69–1.81 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.05–2.12 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.16 (td, J = 10.7/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.20–2.29 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.53 (td, J = 12.4/2.5 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.63 (t, J = 11.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.00 (d, J = 12.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.12 (dd, J = 12.3/3.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.03 (dt, J = 15.4/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.08–7.14 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.14–7.21 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.31 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.60 (N-CH₂CH₂), 34.77 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.96 (N-CH₂CHCH), 39.48 (Ph-CH₂-Ph), 46.64 (N-CH₂CH₂), 49.85 (N-CH₂CH), 50.83 (N-CH₂CH), 51.83 (OCH₃), 126.40 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.49 (CH=CH-CCH), 127.14 (CH=CHCCHCH), 127.52 (CH=CHCCHCHCH), 128.08 (CH₂CH₂CHCH), 128.87 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.17 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.80 (CH=CHCCHCHCHCH), 133.15 (CH₂CH₂CHCH), 137.60 (CH=CH-CCH), 138.11 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.52 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 175.15 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₂: 364.2277; found: 364.2264.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-*[(E)*-5-*[(1,1'*-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-69fg)**cis*-69fg**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-*[(E)*-5-*[(1,1'*-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67fg** (57 mg, 0.123 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL), TFA (59.2 mg, 5.19 mmol) at 0 °C for 10 minutes and one hours at room temperature. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 50:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 25 mg, 55.9% of ***cis*-69fg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3408, 3057, 3021, 2926, 2854, 1728, 1644, 1596, 1548, 1474, 1450, 1434, 1366, 1288, 1196, 1161, 1072, 1009, 966, 916, 859, 801, 792, 773, 750, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.24–1.34 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.41–1.48 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 1.52–1.61 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.72 (s, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 2.10 (dd, *J* = 14.2/7.1 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.53–2.59 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (dd, *J* = 13.5/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.00 (dt, *J* = 13.0/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.14 (dd, *J* = 13.4/3.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 6.14 (dt, *J* = 15.6/7.0 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.34 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.22–7.37 (m, 6 H, Aryl-H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 27.08 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.71 (N-CH₂CH₂), 32.79 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.58 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 37.36 (N-CH₂CHCH), 43.82 (N-CH₂CH), 45.38 (N-CH₂CH₂), 47.48 (N-CH₂CH), 51.69 (OCH₃), 126.33 (CH=CHCCH), 127.35 (C-Ar), 127.42 (C-Ar), 127.95 (C-Ar), 128.53 (2 C-Ar), 129.43 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.31 (2 C-Ar), 130.61 (C-Ar), 132.29 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.39 (CH=CH-CCH), 140.75 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.70 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 174.65 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₉NO₂ : 363.2198; found: 363.2196.

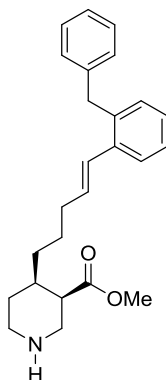
***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-{{(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*trans*-69fg)**



***trans*-69fg**

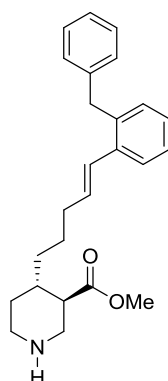
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{{(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67fg** (49 mg, 0.105 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL), TFA (120 mg, 1.05 mmol) at 0 °C for four hours and 30 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + 0.4 % NEt₃) delivered 31.6 mg, 86.1% of ***trans*-69fg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417, 3058, 3022, 2927, 2854, 1730, 1643, 1473, 1435, 1365, 1323, 1259, 1198, 1157, 1072, 1026, 966, 916, 748, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.00 (ddd, *J* = 12.4/11.9/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.09–1.17 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.27–1.37 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.51 (s, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, NH), 1.67 (s, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.71–1.77 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.01–2.16 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.55 (td, *J* = 12.3/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.62 (dd, *J* = 12.3/10.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.97–3.03 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.11 (ddd, *J* = 12.3/3.9/0.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 6.13 (dt, *J* = 15.7/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.23–7.27 (m, 2 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH), 7.27–7.31 (m, 1 H, CH=CHCCHCH), 7.32–7.36 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.39–7.43 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.39 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.79 (N-CH₂CH₂), 33.75 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 34.82 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.37 (N-CH₂CHCH), 46.68 (N-CH₂CH₂), 49.84 (N-CH₂CH), 50.83 (N-CH₂CH), 51.79 (OCH₃), 126.35 (CH=CHCCH), 127.31 (CH=CHCCHCHCHCH), 127.39 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.93 (CH=CHCCHCH), 128.52 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.32 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.31 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.58 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.40 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.44 (CH=CH-CCH), 140.73 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 141.70 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 175.23 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₉NO₂: 363.2198; found: 363.2189.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-69fh)**cis*-69fh**

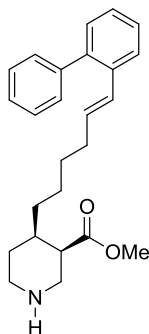
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67eh** (76 mg, 0.159 mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL), TFA (363 mg, 3.18 mmol) at 0 °C for 15 minutes and one hour at room temperature. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 54 mg, 90.0% of ***cis*-69fh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3330, 3060, 3025, 2927, 2854, 1725, 1668, 1652, 1597, 1494, 1482, 1451, 1435, 1385, 1287, 1197, 1157, 1113, 1074, 1029, 964, 860, 837, 811, 798, 749, 731, 696, 668 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.25–1.34 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.41–1.48 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 1.52–1.61 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.70–1.78 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 2.15 (dd, *J* = 13.8/6.9 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.54–2.61 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 2.76 (dd, *J* = 13.5/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.01 (dt, *J* = 13.0/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.15 (dd, *J* = 13.4/3.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.06 (dt, *J* = 15.5/6.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CHCH), 6.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CHCH), 7.08–7.13 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.13–7.20 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 27.10 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.02 (N-CH₂CH₂), 33.12 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.71 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 37.65 (N-CH₂CHCH), 39.53 (Ph-CH₂-Ph), 44.01 (N-CH₂CH), 45.73 (N-CH₂CH₂), 51.60 (OCH₃), 126.43 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.49 (CH=CH-CCH), 127.15 (CH=CHCCHCH), 127.52 (CH=CHCCHCHCH), 128.18 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.88 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.18 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.84 (CH=CHCCHCHCHCH), 133.30 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CHCH), 137.67 (CH=CH-CCH), 138.11 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.55 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 174.82 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₅H₃₂NO₂: 378.2433; found: 378.2427.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-69fh)**trans*-69fh**

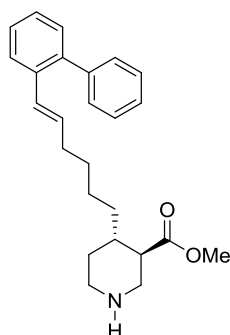
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67fh** (30 mg, 0.628 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL), TFA (71.6 mg, 6.28 mmol) at 0 °C for 3 hours. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 13 mg, 54.8% of ***trans*-69fh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3427, 3062, 3026, 2927, 2852, 1730, 1643, 1601, 1495, 1483, 1452, 1435, 1363, 1323, 1257, 1196, 1155, 1072, 1028, 964, 858, 771, 750, 733, 696 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.96–1.06 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.09–1.19 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.27–1.38 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.49 (s, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, NH), 1.65–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.72–1.78 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.05–2.20 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.55 (td, *J* = 12.4/2.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.59–2.67 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.01 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.11 (dd, *J* = 12.3/3.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.05 (dt, *J* = 15.5/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.08–7.14 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.14–7.21 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.38 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.88 (N-CH₂CH₂), 33.84 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 34.82 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.42 (N-CH₂CHCH), 39.52 (Ph-CH₂-Ph), 46.76 (N-CH₂CH₂), 49.95 (N-CH₂CH), 50.89 (N-CH₂CH), 51.77 (OCH₃), 126.41 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.51 (CH=CH-CCH), 127.13 (CH=CHCCHCH), 127.49 (CH=CHCCHCHCH), 128.11 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.88 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.20 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.81 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.38 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.72 (CH=CH-CCH), 138.12 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.56 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 175.30 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₃₁NO₂: 377.2355; found: 377.2359.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-*[(E)*-6-*[(1,1'*-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-69gg)**cis*-69gg**

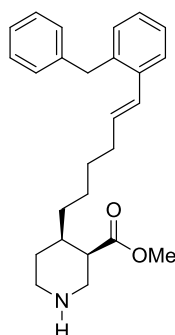
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-*[(E)*-6-*[(1,1'*-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67gg** (81 mg, 0.17 mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL), TFA (193 mg, 1.7 mmol) at 0 °C for two hours and 30 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 55 mg, 85.7% of ***cis*-69gg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3334, 3057, 3021, 2927, 2853, 2361, 2340, 1725, 1646, 1596, 1497, 1474, 1434, 1385, 1350, 1318, 1196, 1163, 1073, 1008, 966, 916, 838, 789, 750, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.22–1.29 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.29–1.37 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.36–1.43 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.49 (dq, J = 13.1/4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH₂eq), 1.57 (dtd, J = 14.2/10.2/4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH₂ax), 1.71–1.79 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.11 (qd, J = 7.1/1.4 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.56–2.65 (m, 2 H, N-CH₂axCH₂, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.79 (dd, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H, N-CH₂axCH), 3.02 (dt, J = 13.0/4.0 Hz, 2 H, N-CH₂eqCH₂, NH), 3.15 (dd, J = 13.4/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂eqCH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 6.15 (dt, J = 15.7/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.34 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.22–7.27 (m, 2 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH), 7.27–7.32 (m, 1 H, CH=CHCCHCHCH), 7.32–7.37 (m, 3 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.37–7.43 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.57 (dd, J = 7.4/1.1 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.70 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.78 (N-CH₂CH₂), 29.66 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 33.06 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.33 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 37.44 (N-CH₂CHCH), 43.95 (N-CH₂CH), 45.40 (N-CH₂CH₂), 47.59 (N-CH₂CH), 51.38 (OCH₃), 126.15 (CH=CHCCH), 127.11 (CH=CHCCHCHCHCH), 127.21 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.75 (CH=CHCCHCHCH), 128.32 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.04 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.12 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.41 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.38 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.30 (CH=CH-CCH), 140.55 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 141.55 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 174.57 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₅H₃₂NO₂: 378.2433; found: 378.2426.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-6-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-69gg)**trans*-69gg**

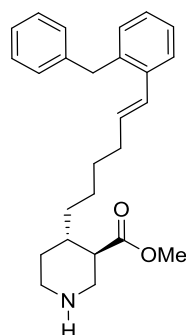
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67gg** (150 mg, 0.315 mmol) in CH₂Cl₂ (1.3 mL), TFA (359 mg, 3.15 mmol) at 0 °C for two hours and 30 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 105 mg, 88.3% of ***trans*-69gg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3333, 3057, 3021, 2927, 2853, 2359, 1730, 1595, 1498, 1474, 1434, 1362, 1322, 1256, 1193, 1142, 1072, 1027, 1009, 966, 915, 774, 746, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.01 (qd, *J* = 12.1/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.07–1.16 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.16–1.26 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.27–1.45 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.63–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.72–1.80 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, NH), 2.06–2.18 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.56 (td, *J* = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.60–2.67 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.02 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.12 (dd, *J* = 12.3/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 6.15 (dt, *J* = 15.7/7.0 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.34 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.23–7.32 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.32–7.37 (m, 3 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.39–7.44 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 25.93 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.73 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 31.49 (N-CH₂CH₂), 33.35 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.83 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.20 (N-CH₂CHCH), 46.46 (N-CH₂CH₂), 49.56 (N-CH₂CH), 50.58 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 126.16 (CH=CHCCH), 127.09 (CH=CHCCHCHCH), 127.20 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 127.74 (CH=CHCCHCH), 128.32 (2C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.00 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.11 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.40 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.43 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.30 (CH=CH-CCH), 140.54 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.55 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 174.99 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₅H₃₂NO₂: 378.2433; found: 378.2435.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-69gh)**cis*-69gh**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67gh** (60 mg, 0.122 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL), TFA (139 mg, 1.22 mmol) at 0 °C for two hours and 30 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 45 mg, 94.2% of ***cis*-69gh**.

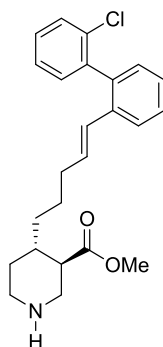
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3020, 2929, 2855, 2401, 2362, 2342, 1722, 1661, 1598, 1661, 1598, 1520, 1494, 1451, 1377, 1215, 1167, 1093, 1031, 1010, 966, 927, 754, 697, 668 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.22–1.36 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.37–1.44 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.46–1.53 (m, 1 H, N-CH₂CH₂eq), 1.53–1.63 (m, 1 H, N-CH₂CH₂ax), 1.70–1.80 (m, 1 H, N-CH₂CHCH₂ax), 2.17 (qd, J = 7.2/1.5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.55–2.66 (m, 2 H, N-CH₂CH₂eqCH, N-CH₂axCH₂), 2.80 (dd, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H, N-CH₂axCH), 3.03 (dt, J = 12.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂eqCH₂), 3.16 (dd, J = 13.4/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂eqCH), 3.33 (s, 1 H, NH), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 4.04 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.07 (dt, J = 15.6/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.08–7.15 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.14–7.21 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.21–7.29 (m, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.45 (dd, J = 7.4/1.7 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.68 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.34 (N-CH₂CH₂), 29.65 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 32.80 (N-CH₂CHCHCH₂), 33.44 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 37.11 (N-CH₂CHCH), 39.33 (Ph-CH₂-Ph), 43.68 (N-CH₂CH), 45.00 (N-CH₂CH₂), 47.07 (N-CH₂CH), 51.51 (OCH₃), 126.22 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.32 (CH=CH-CCH), 126.96 (CH=CHCCHCHCH), 127.31 (CH=CHCCHCHCHCH), 127.90 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.68 (2C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.00 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.65 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.29 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.54 (CH=CH-CCH), 137.91 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.38 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 174.39 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₆H₃₄NO₂: 392.2590; found: 392.2582.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-69gh)**trans*-69gh**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67gh** (120 mg, 0.244 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL), TFA (278 mg, 2.44 mmol) at 0 °C for two hours and 30 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 84 mg, 87.9 % of ***trans*-69gh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3354, 3060, 3025, 2926, 2853, 2361, 1730, 1598, 1494, 1451, 1433, 1364, 1255, 1193, 1142, 1029, 965, 788, 731, 696 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.00 (qd, *J* = 12.0/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.07–1.16 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.16–1.26 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.28–1.44 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.63–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.75 (dq, *J* = 13.1/2.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.09–2.21 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ax}CH, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.55 (td, *J* = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.63 (dd, *J* = 12.2/10.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.01 (dt, *J* = 12.8/3.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.12 (dd, *J* = 12.4/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.06 (dt, *J* = 15.6/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 3 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.14–7.20 (m, 3 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.45 (dd, *J* = 7.4/1.5 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 25.90 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.73 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 31.56 (N-CH₂CH₂), 33.46 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.89 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.20 (N-CH₂CHCH), 39.32 (Ph-CH₂-Ph), 46.51 (N-CH₂CH₂), 49.65 (N-CH₂CH), 50.67 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 126.21 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 126.31 (CH=CH-CCH), 126.93 (CH=CHCCHCHCH), 127.27 (CH=CHCCHCHCHCH), 127.82 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.68 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.00 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 130.61 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.37 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.54 (CH=CH-CCH), 137.92 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 141.37 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 175.06 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₆H₃₄NO₂: 392.2590; found: 392.2590.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-[2'-chloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-69fj)**

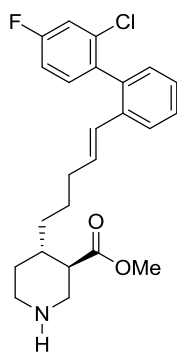


***trans*-69fj**

According to GP 8: (74 mg, 0.15 mmol) of ***trans*-67fj** in CH₂Cl₂ (0.6 mL), TFA (169 mg, 1.48 mmol) at 0 °C for two hours and 30 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 47.9 mg, 80.4 % of ***trans*-69fj**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3695, 3620, 3318, 3055, 3022, 2928, 2854, 2360, 1731, 1649, 1591, 1566, 1464, 1432, 1375, 1363, 1322, 1257, 1195, 1156, 1142, 1070, 1033, 1006, 964, 913, 865, 753, 681 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.99 (q, *J* = 11.3 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.05–1.14 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.21–1.33 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.38–1.47 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.61–1.68 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.69–1.76 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, NH), 1.94–2.09 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.13 (td, *J* = 10.6/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.55 (td, *J* = 12.4/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.62 (t, m, *J* = 11.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.00 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.11 (dd, *J* = 12.3/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 6.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.09–6.16 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.21–7.28 (m, 2 H, CH=CH-Ar-CCH, CH=CHCCHCHCHCH), 7.30–7.37 (m, 3 H, Ar-H), 7.45–7.50 (m, 1 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.21 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.55 (N-CH₂CH₂), 33.58 (CH₂CH₂CH₂), 34.56 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.17 (N-CH₂CHCH), 46.45 (N-CH₂CH₂), 49.59 (N-CH₂CH), 50.53 (N-CH₂CH), 51.59 (OCH₃), 125.33 (CH=CHCCH), 126.76 (CH=CHCCHCHCH), 126.94 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCH), 127.96 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 128.37 (CH=CHCCHCHCH), 129.08 (CH=CH-Ar-CCHCHCHCH), 129.71 (CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 130.35 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.13 (CH=CHAr-CCH), 132.64 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 133.72 (CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCHCl), 136.70 (CH=CH-CCH), 138.04 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 140.24 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 175.01 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₂₉ClNO₂: 398.1887 ; found: 398.1888.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-[2'-chloro-4'-fluoro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*trans*-69fk)**

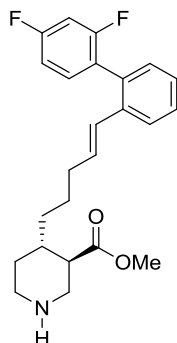


***trans*-69fk**

According to GP 8: (50 mg, 0.01 mmol) of ***trans*-67fk** in CH₂Cl₂ (0.4 mL), TFA (111 mg, 0.970 mmol) at 0 °C for 3 hours. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 32.0 mg, 79.3 % of ***trans*-69fk**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3333, 3059, 3023, 2929, 2855, 2360, 2341, 1731, 1647, 1603, 1574, 1500, 1472, 1432, 1388, 1362, 1322, 1255, 1197, 1156, 1143, 1059, 1044, 1006, 965, 897, 858, 820, 759, 708, 687 cm⁻¹.
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.95–1.05 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.06–1.15 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.22–1.34 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.38–1.51 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.62–1.70 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.70–1.77 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.93 (s, 1 H, NH), 1.97–2.12 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.14 (td, *J* = 10.5/3.6 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.55 (td, *J* = 12.4/2.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.59–2.68 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.02 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.12 (dd, *J* = 12.3/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 6.02 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.12 (dt, *J* = 15.6/6.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.04–7.10 (m, 1 H, CH=CH-Ar-CCHCH), 7.13 (dd, *J* = 7.6/1.3 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.19–7.29 (m, 3 H, Ar-H), 7.35 (td, *J* = 7.7/1.2 Hz, 1 H, CH=CHCCHCH), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.15 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.52 (N-CH₂CH₂), 33.58 (CH₂CH₂CH₂), 34.55 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.16 (N-CH₂CHCH), 46.42 (N-CH₂CH₂), 49.57 (N-CH₂CH), 50.53 (N-CH₂CH), 51.59 (OCH₃), 114.17 (d, 1 C, *J*_{CF} = 21.0 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCH), 116.80 (d, 1 C, *J*_{CF} = 24.9 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCH), 117.00 (CH=CHCCH), 125.44 (CH=CHCCHCHCH), 126.82 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 127.78 (CH=CHCCHCH), 128.55 (CH=CHCCHCHCHCH), 130.48 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 133.07 (dd, 1 C, *J*_{CF} = 8.7/4.8 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 134.47 (d, 1 C, *J*_{CF} = 10.1 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCl), 136.42 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 136.95 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 137.00 (CH=CH-CCH), 162.18 (d, 1 C, *J*_{CF} = 248.5 Hz, CH=CH-ArCCHCHCFCHCl), 174.99 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm.
 HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₂₈FCINO₂: 416.1793 ; found: 416.1787.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl-4-{{(*E*)-5-[2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl]pent-4-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*trans*-69fl)**



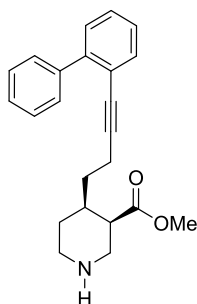
***trans*-69fl**

According to GP 8: (84 mg, 0.17 mmol) of ***trans*-67fl** in CH₂Cl₂ (0.7 mL), TFA (191 mg, 1.67 mmol) at 0 °C for 3 hours. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 100:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 56.9 mg, 83.8 % of ***trans*-69fl**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3347, 3060, 3027, 2929, 2854, 1730, 1618, 1592, 1508, 1477, 1434, 1419, 1363, 1263, 1195, 1156, 1139, 1101, 1024, 963, 850, 817, 760, 735, 708 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.04 (qd, *J* = 12.0/4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.09–1.17 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.25–1.36 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.42–1.52 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.64–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.75 (dq, *J* = 13.1/2.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.99–2.14 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 2.17 (td, *J* = 10.7/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.31 (s, 1 H, NH), 2.57 (td, *J* = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.65 (dd, *J* = 12.3/10.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.03 (dt, *J* = 12.6/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.09–3.19 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 6.13–6.17 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.93 (td, *J* = 9.5/2.6 Hz, 1 H, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 6.98 (tdd, *J* = 8.4/2.6/1.0 Hz, 1 H, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 7.18–7.22 (m, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.22–7.29 (m, 2 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCH), 7.35 (td, *J* = 7.6/1.4 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCH), 7.60 (dd, *J* = 7.9/1.1 Hz, 1 H, CH=CHCCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.14 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.36 (N-CH₂CH₂), 33.56 (CH₂CH₂CH₂), 34.49 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.10 (N-CH₂CHCH), 46.33 (N-CH₂CH₂), 49.41 (N-CH₂CH), 50.34 (N-CH₂CH), 51.61 (OCH₃), 104.12 (dd, *J*_{CF} = 26.5/25.4 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 111.42 (dd, *J*_{CF} = 21.1/3.8 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 125.07 (dd, *J*_{CF} = 16.5/3.9 Hz, CH=CH-Ar-CCH), 125.76 (CH=CHCCHCH), 126.98 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.08 (CH₂CH₂CH₂CHCHCH), 128.62 (CH=CHCCHCHCH), 130.88 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.95 (CH₂CH₂CH₂CHCHCH), 133.17 (dd, *J*_{CF} = 9.5/5.0 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 133.43 (CH=CHCCHCHCHCHCHCH-Ph), 137.22 (CH=CH-CCH), 160.04 (dd, *J*_{CF} = 248.2/12.0 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 162.79 (dd, *J*_{CF} = 247.8/11.7 Hz, CH=CH-Ar-

CCHCHCFCHCF), 174.87 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₂₈F₂NO₂: 400.2088; found: 400.2081.

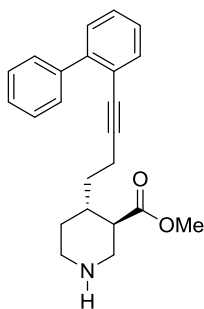
***rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*cis*-69bg)**



***cis*-69bg**

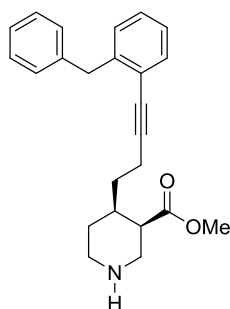
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67bg** (40 mg, 0.09 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL), TFA (102 mg, 0.895 mmol) at 0 °C for 60 minutes, then removed the ice bath and stirred for 30 min. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 27 mg, 87.3% of ***cis*-69bg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3333, 3059, 3022, 2932, 2854, 2226, 1954, 1724, 1594, 1500, 1476, 1448, 1433, 1386, 1320, 1196, 1164, 1113, 1075, 1052, 1008, 971, 944, 916, 838, 798, 776, 757, 737, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.35–1.42 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.43–1.56 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.71–1.80 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 2.31–2.44 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.44–2.54 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 2.66 (dd, *J* = 13.5/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.99 (dt, *J* = 13.0/3.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.14 (dd, *J* = 13.4/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.63 (s, 3 H, N-CH₃), 7.25–7.31 (m, 1 H, CC-CCHCH), 7.32–7.39 (m, 3 H, Ar-H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, CC-CCH), 7.55–7.60 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 17.11 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.52 (N-CH₂CH₂), 32.29 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.42 (N-CH₂CHCH), 43.42 (N-CH₂CH), 45.97 (N-CH₂CH₂), 48.39 (N-CH₂CH), 51.66 (OCH₃), 81.00 (CC-CCH), 93.01 (CC-CCH), 122.66 (CC-CCH), 127.56 (CC-CCHCH), 127.90 (C-Ar), 128.42 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.44 (C-Ar), 129.78 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.99 (C-Ar), 133.49 (CC-CCH), 141.38 (CC-CCHCHCHCHCHC-CCH), 144.15 (CC-CCHCHCHCHCHC-Ph), 174.69 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₂₅NO₂: 347.1885; found: 347.1886.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*trans*-69bg)**trans*-69bg**

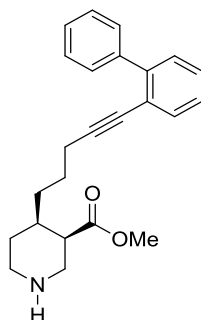
According to GP 8: (105 mg, 0.235 mmol) of ***trans*-67bg** in CH₂Cl₂ (1.2 mL), TFA (806 mg, 7.07 mmol) at 0 °C for 10 minutes and 1 h at room temperature. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃ /MeOH 60:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 66 mg, 81.0% of ***trans*-69bg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3330, 3059, 3022, 2932, 2854, 2364, 2227, 1730, 1594, 1500, 1476, 1449, 1433, 1361, 1324, 1298, 1259, 1199, 1158, 1143, 1118, 1074, 1033, 1008, 968, 814, 875, 776, 757, 736, 700 cm⁻¹.
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.93–1.02 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.25–1.34 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.55–1.63 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.66 (s, 1 H, NH), 1.71 (dq, J = 13.1/2.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.75–1.83 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.14 (td, J = 10.7/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.22–2.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.36 (ddd, J = 17.0/8.4/5.5 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.51 (td, J = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.64 (dd, J = 12.3/10.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.98 (d, J = 12.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.12 (dd, J = 12.8/3.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 7.27 (ddd, J = 7.6/6.3/2.6 Hz, 1 H, CC-CCHCH), 7.33–7.38 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.42 (td, J = 6.7/6.3/1.6 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, CC-CCH), 7.56–7.61 (m, 2 H, Ar-*H*).
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 16.94 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.20 (N-CH₂CH₂), 33.82 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.64 (N-CH₂CHCH), 46.51 (N-CH₂CH₂), 49.75 (N-CH₂CH), 50.59 (N-CH₂CH), 51.89 (OCH₃), 80.69 (CC-CCH), 93.37 (CC-CCH), 122.68 (CC-CCH), 127.54 (CC-CCHCH), 127.84 (C-Ar), 128.42 (C-Ar), 128.45 (2 C-Ar), 129.79 (2 C-Ar), 129.99 (C-Ar), 133.66 (CC-CCH), 141.28 (CC-CCHCHCHCHC-CCH), 143.99 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 174.90 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₂₅NO₂: 347.1885; found: 347.1883.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[4-(2-benzylphenyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-69bh)**cis*-69bh**

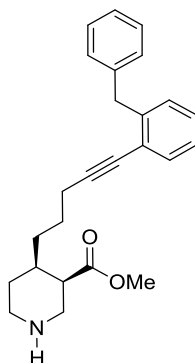
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[4-(2-benzylphenyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67bh** (100 mg, 0.217 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL), TFA (494 mg, 4.34 mmol) at 0 °C for 10 minutes and 60 minutes at room temperature. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃/MeOH 60:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 55 mg, 70.1 % of ***cis*-69bh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3332, 3061, 3025, 2924, 2854, 1724, 1598, 1494, 1484, 1448, 1434, 1386, 1320, 1196, 1163, 1099, 1073, 1029, 805, 795, 757, 732, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.47–1.54 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.55–1.65 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH_{2eq}), 1.97 (ddq, *J* = 11.5/7.3/4.3/3.7 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.43–2.54 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.54–2.59 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.61 (q, *J* = 3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.74 (dd, *J* = 13.4/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.03 (dt, *J* = 13.1/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.17 (dd, *J* = 13.4/3.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.13–7.23 (m, 6 H, Ar-H), 7.24–7.29 (m, 2 H, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.39 (dd, *J* = 7.9/1.4 Hz, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 17.13 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.31 (N-CH₂CH₂), 32.17 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.40 (N-CH₂CHCH), 40.45 (Ph-CH₂-Ph), 43.31 (N-CH₂CH), 45.46 (N-CH₂CH₂), 47.70 (N-CH₂CH), 51.54 (OCH₃), 80.11 (CC-CCH), 93.88 (CC-CCH), 123.92 (CC-CCH), 126.35 (C-Ar), 126.44 (C-Ar), 128.23 (CC-CCHCH), 128.68 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.12 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.70 (C-Ar), 132.53 (CC-CCH), 141.30 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 143.23 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 174.27 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₇NO₂: 361.2042; found: 361.2044.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*cis*-69cg)**cis*-69cg**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-{5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67cg** (106 mg, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (0.9 mL), TFA (524 mg, 4.60 mmol) at 0 °C for 40 minutes and 30 minutes at room temperature. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃/MeOH 70:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 63 mg, 75.8 % of ***cis*-69cg**.

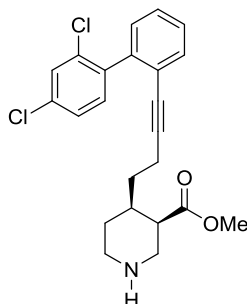
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3358, 3060, 3022, 2937, 2855, 2360, 2342, 1729, 1594, 1499, 1475, 1449, 1433, 1387, 1198, 1161, 1112, 1073, 1008, 838, 792, 757, 736, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.24–1.36 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.37–1.45 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.46–1.59 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 1.69 (ddt, J = 11.3/7.4/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.28 (td, J = 7.0/1.4 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.49–2.60 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (dd, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.00 (dt, J = 13.1/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.14 (dd, J = 13.4/3.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 7.24–7.31 (m, 1 H, CC-CCHCH), 7.31–7.37 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.41 (td, J = 8.4/7.8/2.0 Hz, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.46–7.52 (m, 1 H, CC-CCH), 7.55–7.61 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 19.78 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.16 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.05 (N-CH₂CH₂), 32.78 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.37 (N-CH₂CHCH), 43.94 (N-CH₂CH), 45.78 (N-CH₂CH₂), 48.10 (N-CH₂CH), 51.36 (OCH₃), 80.49 (CC-CCH), 93.51 (CC-CCH), 122.51 (CC-CCH), 127.34 (CC-CCHCH), 127.64 (CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 128.19(3 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH, CC-CCHCHCH), 129.58 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 129.78 (CC-CCHCHCHCH), 133.37 (CC-CCH), 141.09 (CC-CCHCHCHCHC-CCH), 143.78 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 174.61 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₇NO₂: 361.2042; found: 361.2033.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[5-(2-benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*cis*-69ch)**cis*-69ch**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-[5-(2-benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ch** (114 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL), TFA (266 mg, 2.37 mmol) at 0 °C for 90 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃/MeOH 70:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 82 mg, 90.5 % of ***cis*-69ch**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3332, 3061, 3025, 2935, 2855, 2362, 2227, 1724, 1598, 1551, 1494, 1483, 1449, 1434, 1385, 1332, 1196, 1161, 1101, 1072, 1029, 944, 837, 798, 786, 758, 733, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.40–1.50 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.53–1.66 (m, 3 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.76 (d, J = 3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.52–2.61 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH_{2ax}CH₂), 2.76 (dd, J = 13.4/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.01 (dt, J = 12.9/3.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.15 (dd, J = 13.4/3.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.12–7.17 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.17–7.24 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 19.88 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.51 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.73 (N-CH₂CH₂), 32.68 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.17 (N-CH₂CHCH), 40.45 (Ph-CH₂-Ph), 43.74 (N-CH₂CH), 45.40 (N-CH₂CH₂), 47.56 (N-CH₂CH), 51.46 (OCH₃), 79.86 (CC-CCH), 94.53 (CC-CCH), 123.95 (CC-CCH), 126.30 (C-Ar), 126.40 (C-Ar), 128.14 (CC-CCHCH), 128.64 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH), 129.18 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH), 129.63 (C-Ar), 132.48 (CC-CCH), 141.35 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 143.29 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 174.44 (COOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₂₉NO₂: 375.2198; found: 375.2197.

***rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{4-[2',4'-dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl} piperidine-3-carboxylate (*cis*-69bm)**

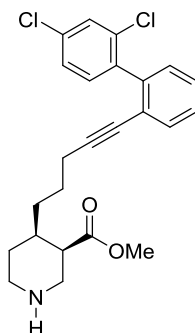


***cis*-69bm**

According to GP 8: (130 mg, 0.25 mmol) of ***cis*-67bm** in CH₂Cl₂ (1.0 mL), TFA (285 mg, 2.50 mmol) at 0 °C for 90 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃ /MeOH 100:1 + 0.4 % NEt₃) delivered 97 mg, 92.5 % of ***cis*-69bm**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3330, 2922, 2852, 2361, 2343, 1727, 1630, 1586, 1553, 1465, 1438, 1376, 1217, 1165, 1101, 1071, 1004, 900, 812, 769, 757, 743 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.27–1.39 (m, 3 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.42–1.51 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.59–1.70 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.08 (s, 1 H, NH), 2.29 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.41 (q, *J* = 4.2/4.2/3.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.47–2.55 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.68 (dd, *J* = 13.5/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.99 (dt, *J* = 13.0/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.14 (dd, *J* = 13.4/3.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 7.21–7.25 (m, 1 H, CC-CCHCHCHCH), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 7.30–7.37 (m, 3 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH, CC-CCHCHCH, CC-CCHCH), 7.46–7.50 (m, 1 H, CC-CCH), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 16.71 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.32 (N-CH₂CH₂), 31.88 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.96 (N-CH₂CHCH), 43.13 (N-CH₂CH), 45.55 (N-CH₂CH₂), 47.84 (N-CH₂CH), 51.48 (OCH₃), 79.71 (CC-CCH), 93.56 (CC-CCH), 123.92 (CC-CCH), 127.02 (CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 127.80 (CC-CCHCHCHCH), 128.35 (CC-CCHCH), 129.40 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 129.93 (CC-CCHCHCHCH), 132.37 (CC-CCH), 132.83 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 134.13 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 134.44 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 138.96 (CC-CCHCHCHCHC-CCCI), 140.92 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 174.29 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₂₃Cl₂NO₂: 415.1106; found: 415.1098.

***rac*-(3*R*,4*R*) Methyl 4-{5-[2',4'-dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*cis*-69cm)**

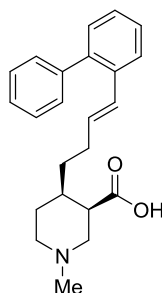


***cis*-69cm**

According to GP 8: (95 mg, 0.18 mmol) of ***cis*-67cm** in CH₂Cl₂ (0.70 mL), TFA (204 mg, 1.80 mmol) at 0 °C for 60 minutes and 30 min without ice bath. Flash chromatography over silica gel with (CHCl₃/MeOH 200:1 + 0.25 % NEt₃) delivered 67 mg, 86.3 % of ***cis*-69cm**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3331, 3061, 3022, 2937, 2855, 2228, 1723, 1655, 1586, 1551, 1511, 1495, 1465, 1438, 1375, 1261, 1197, 1161, 1101, 1071, 1042, 1004, 864, 812, 761, 717 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.16–1.27 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.32–1.44 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH_{2ax}), 1.49–1.58 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.61–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.20 (td, J = 6.9/3.0 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.52 (q, J = 3.7 Hz, 1 H; N-CH₂CH_{eq}CH), 2.55–2.63 (m, 2 H; N-CH_{2ax}CH₂; NH), 2.77 (dd, J = 13.5/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.02 (dt, J = 13.0/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.16 (dd, J = 13.5/3.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 7.21–7.26 (m, 1 H, CC-CCHCHCHCH), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, CC-Ar-CCClCHCClCHCH), 7.30–7.37 (m, 3 H, CC-Ar-CCClCHCClCHCH, CC-CCHCH, CC-CCHCHCH), 7.45–7.49 (m, 1 H, CC-CCH), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, CC-Ar-CCClCHCClCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 19.59 (N-CH₂CHCHCH₂), 26.16 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.73 (N-CH₂CH₂), 32.47 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.15 (N-CH₂CHCH), 43.61 (N-CH₂CH), 45.51 (N-CH₂CH₂), 47.75 (N-CH₂CH), 51.46 (OCH₃), 79.48 (CC-CCH), 94.30 (CC-CCH), 124.00 (CC-CCH), 126.99 (CC-Ar-CCClCHCClCHCH), 127.71 (CC-CCHCHCH), 128.33 (CC-CCHCHCH), 129.39 (CC-Ar-CCClCHCClCHCH), 129.93 (CC-CCHCHCHCH), 132.30 (CC-CCH), 132.84 (CC-Ar-CCClCHCClCHCH), 134.05 (CC-Ar-CCClCHCClCHCH), 134.41 (CC-Ar-CCClCHCClCHCH), 138.92 (CC-Ar-CCCl), 140.92 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 174.42 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₅Cl₂NO₂: 429.1262; found: 429.1266.

***rac*-(3*R*,4*R*)-4- $\{$ (*E*)-4- $\{$ (1,1'-Biphenyl)-2-yl $\}$ but-3-en-1-yl $\}$ -1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*cis*-134eg)**

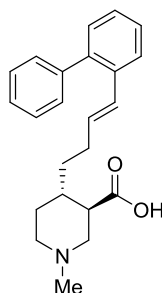


***cis*-134eg**

To *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4- $\{$ (*E*)-4- $\{$ (1,1'-biphenyl)-2-yl $\}$ but-3-en-1-yl $\}$ -1-methylpiperidine-3-carboxylate ***cis*-66eg** (35.0 mg, 0.095 mmol) in MeOH (0.6 mL) were added 2.0 M LiOH (0.55 mL, 1.10 mmol) and the mixture was stirred for 51 h at room temperature. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (3 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over MgSO₄ and removal of the solvents gave 30.0 mg, 90.0 % of ***cis*-134eg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422, 3023, 3962, 2933, 2852, 2361, 2343, 1718, 1685, 1654, 1595, 1498, 1474, 1436, 1357, 1261, 1098, 1026, 965, 864, 800, 781, 751, 700, 669, 616, 558 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 1.83 (s, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 2.03 (s, 2 H, N-CH₂CH₂), 2.35–2.49 (m, 3 H, N-CH₂CHCH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.53 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.66 (s, 3 H, N-CH₃), 2.70–2.84 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CH), 2.98 (s, 1 H, N-CH₂CHCH), 3.09 (s, 1 H, N-CH₂CH), 6.47–6.59 (m, 1 H, CH₂CH₂CH=CH), 6.73 (dd, *J* = 15.6/5.3 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH=CH), 7.45–7.58 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.57–7.72 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.96 (s, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 27.36 (N-CH₂CHCHCH₂), 28.01 (N-CH₂CH₂), 31.45 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 34.06 (N-CH₂CHCH), 45.87 (N-CH₃), 48.30 (N-CH₂CH), 51.06 (N-CH₂CH₂), 54.31 (N-CH₂CH), 126.73 (CH=CHCCH), 127.57 (C-Ar), 127.68 (C-Ar), 128.37 (C-Ar), 128.76 (2 C-Ar), 129.18 (CH=CH), 130.26 (2 C-Ar), 130.56 (C-Ar), 133.36 (CH=CH), 136.45 (CH=CH-CCH), 140.73 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.71 (CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 181.79 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120; found: 350.2113.

***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-4-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-134eg)**

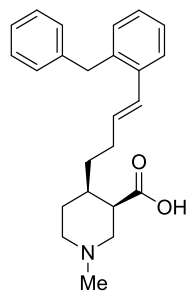


***trans*-134eg**

To *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66eg** (36 mg, 0.10 mmol) in MeOH (1.0 mL) were added 2.0 M LiOH (0.5 mL, 1.0 mmol) and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. Then additional LiOH (0.25 mL, 0.50 mmol) was added and stirring continued for 27 hours. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (3 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over Na₂SO₄ and removal of the solvents gave 25 mg, 71.5 % of ***trans*-134eg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3383, 3020, 2923, 2852, 2360, 2024, 1707, 1596, 1473, 1434, 1378, 1160, 1098, 1073, 1059, 1052, 1008, 968 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 1.13–1.28 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.28–1.40 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.63 (q, *J* = 10.4 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 1.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH_{2eq}), 2.08 (t, *J* = 12.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.12–2.23 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.22–2.35 (m, 3 H, N-CH_{2ax}CH, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.38 (s, 3 H, OCH₃), 2.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.27–6.38 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 6.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CHCH), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.31–7.50 (m, 7 H, Ar-H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 29.53 (N-CH₂CH₂), 30.23 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 33.48 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.98 (N-CH₂CHCH), 45.24 (N-CH₃), 53.20 (N-CH₂CH), 55.26 (N-CH₂CH), 58.52 (N-CH₂CH), 126.46 (CH=CHCCH), 127.46 (C-Ar), 127.53 (C-Ar), 128.28 (CH=CHCCHCH), 128.60 (2 C-Ar), 128.76 (CH₂CH₂CHCH), 130.05 (2 C-Ar), 130.42 (C-Ar), 133.32 (CH₂CH₂CHCH), 136.07 (CH=CH-CCH), 140.39 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.43 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 182.75 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120; found: 350.2114.

***rac*-(3*R*,4*R*)-4-[(*E*)-4-(2-Benzylphenyl)but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*cis*-134eh)**

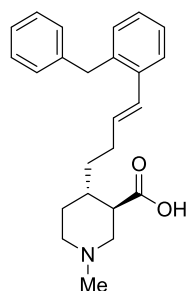


***cis*-134eh**

To *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***cis*-66eh** (30.0 mg, 0.08 mmol) in MeOH (0.5 mL) were added 2.0 M LiOH (0.5 mL, 1.0 mmol) and the mixture was stirred for 46 h at room temperature. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (3 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over MgSO₄ and removal of the solvents gave 24.7 mg, 85.4 % of ***cis*-134eh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417, 3059, 3023, 2923, 2855, 1601, 1508, 1494, 1482, 1450, 1364, 1269, 1157, 1137, 1073, 1029, 1010, 963, 799, 776, 725, 696, 611, 557 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.77 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.86–2.20 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCH), 2.53 (s, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.75 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.84–3.08 (m, 5 H, N-CH₂CH, N-CH₃, N-CH₂CHCH), 3.20 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 3.45 (s, 1 H, N-CH₂CH), 4.21 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.43 (s, 1 H, CH=CH), 6.94 (d, *J* = 14.3 Hz, 1 H, CH=CH), 7.19–7.49 (m, 8 H, Ar-H), 7.79 (s, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 27.13 (N-CH₂CHCHCH₂), 31.05 (N-CH₂CH₂), 31.23 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 34.72 (N-CH₂CHCH), 39.43 (Ph-CH₂-Ph), 44.86 (N-CH₃), 46.01 (N-CH₂CH), 53.57 (N-CH₂CH₂), 56.66 (N-CH₂CH), 126.54 (C-Ar), 126.85 (CH=CH-CCH), 127.34 (C-Ar), 127.57 (C-Ar), 128.20 (CH=CH), 128.99 (2 C-Ar), 129.23 (2 C-Ar), 130.84 (C-Ar), 133.62 (CH=CH), 137.66 (CH=CH-CCH), 137.97 (CH=CHCCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 141.43 (CH=CHCCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 179.69 (COOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₂: 364.2277; found: 364.2270.

***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-4-(2-Benzylphenyl)but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-134eh)**

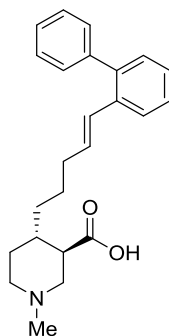


***trans*-134eh**

To *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (***trans*-66eh**) (40.0 mg, 0.106 mmol) in MeOH (0.32 mL) were added 2.0 M LiOH (0.53 mL, 1.06 mmol) and the mixture was stirred for 40 h at room temperature. Then MeOH (0.3 mL) and additional LiOH (0.25 mL, 0.50 mmol) were added and stirring was continued for 20 hours. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (5 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over Na₂SO₄ and removal of the solvents gave 34 mg, 88.2 % of ***trans*-134eh**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3356, 3060, 3024, 2923, 2852, 2360, 2342, 1701, 1599, 1494, 1481, 1451, 1376, 1132, 1073, 965, 801, 747, 697, 668 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 1.31 (qd, J = 12.8/3.7 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.36–1.47 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.62–1.74 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.74–1.84 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.94 (dd, J = 13.4/2.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.13 (td, J = 12.7/2.4 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.26 (t, J = 11.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.30–2.40 (m, 2 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.41 (s, 3 H, N-CH₃), 2.43–2.50 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.97 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.12 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.23 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.34 (dt, J = 15.6/7.0 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.85 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.34–7.38 (m, 2 H, Ar-*H*) (7.39–7.44, m, 3 H, Ar*H*), 7.44–7.51 (m, 3 H, Ar*H*), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 29.60 (N-CH₂CH₂), 30.08 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 33.52 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.02 (N-CH₂CHCH), 38.94 (Ph-CH₂-Ph), 45.16 (N-CH₃), 53.22 (N-CH₂CH), 55.23 (N-CH₂CH₂), 58.42 (N-CH₂CH), 126.51 (C-Ar), 126.54 (CH=CH-CCH), 127.46 (C-Ar), 127.59 (CH₂CH₂CHCH), 127.71 (C-Ar), 129.06 (4 C-Ar), 131.01 (CH=CHCCHCHCHCH), 134.17 (CH₂CH₂CHCH), 137.40 (CH=CH-CCH), 138.32 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 141.54 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 182.88 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₉NO₂: 363.2198; found: 363.2197.

***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-5-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid
(*trans*-134fg)**

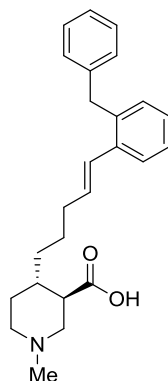


***trans*-134fg**

To *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (***trans*-66fg**) (27.0 mg, 0.072 mmol) in MeOH (0.4 mL) were added 12 M NaOH (0.075 mL, 0.9 mmol) and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. Then additional LiOH (0.14 mL, 0.28 mmol) was added and stirring continued for 24 hours at room temperature. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (5 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over Na₂SO₄ and removal of the solvents gave 22 mg, 84.6 % ***trans*-134fg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431, 3054, 3022, 2926, 2852, 2377, 2345, 2252, 1707, 1686, 1618, 1534, 1498, 1474, 1459, 1450, 1437, 1374, 1321, 1286, 1240, 1172, 1130, 1073, 1009, 966, 880, 825, 815, 803, 772, 750, 704 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 1.31–1.48 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.59 (s, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.69 (s, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.72–1.82 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.85 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.17–2.38 (m, 3 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.40–2.50 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH_{2ax}CH), 2.54 (s, 3 H, N-CH₃), 2.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.17–3.27 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.32–6.44 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.60 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 2 H, Ar-*H*), 7.38–7.55 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 26.65 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.01 (N-CH₂CH₂), 33.34 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 34.10 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.64 (N-CH₂CHCH), 45.47 (N-CH₃), 53.12 (N-CH₂CH), 55.47 (N-CH₂CH₂), 58.79 (N-CH₂CH), 126.53 (CH=CHCCH), 127.34 (C-Ar), 127.52 (C-Ar), 128.12 (C-Ar), 128.60 (2 C-Ar), 128.88 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.17 (2 C-Ar), 130.48 (C-Ar), 133.16 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 136.35 (CH=CH-CCH), 140.64 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 141.65 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 182.70 (N-CH₂CHCOOH). HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₉NO₂: 363.2198; found: 363.2194.

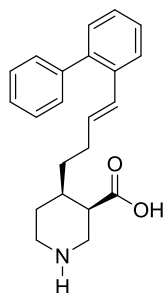
***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-5-(2-Benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-134fh)**



***trans*-134fh**

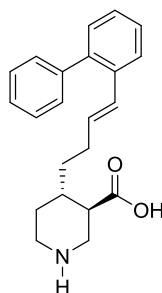
To *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate (***trans*-66fh**) (62.1 mg, 0.159 mmol) in MeOH (0.8 mL) were added 2.0 M LiOH (0.8 mL, 1.6 mmol) and the mixture was stirred for 18 h at room temperature and 14 h at 40 °C. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (5 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over MgSO₄ and removal of the solvents gave 48 mg, 80.2 % of ***trans*-134fh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430, 3060, 3025, 2928, 2855, 2360, 2345, 1702, 1685, 1598, 1494, 1481, 1452, 1384, 1262, 1160, 1132, 1072, 1030, 963, 793, 740, 715, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.16–1.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.29–1.44 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.44–1.64 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.71 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.91 (dd, J = 14.2/3.3 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.14 (p, J = 7.1 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.29 (t, J = 8.4 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.56 (s, 3 H, N-CH₃), 2.59–2.72 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH_{2ax}CH), 3.05–3.20 (m, 2 H, N-CH_{2eq}CH₂, N-CH_{2eq}CH), 4.02 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.05 (dt, J = 15.0/6.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.03–7.18 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.18–7.27 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 27.50 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.29 (N-CH₂CH₂), 34.06 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.28 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 37.13 (N-CH₂CHCH), 40.02 (Ph-CH₂-Ph), 44.88 (N-CH₃), 51.72 (N-CH₂CH), 55.37 (N-CH₂CH₂), 58.23 (N-CH₂CH), 126.86 (C-Ar), 127.15 (CH=CH-CCH), 127.67 (C-Ar), 127.94 (C-Ar), 129.06 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 129.31 (2 C-Ar), 129.62 (2 C-Ar), 131.39 (C-Ar), 133.65 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 138.54 (CH=CH-CCH), 138.71 (CH=CHCCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 142.34 (CH=CHCCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 180.19 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₃₁NO₂: 377.2355; found: 377.2353.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-[(*E*)-4-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70eg)**cis*-70eg**

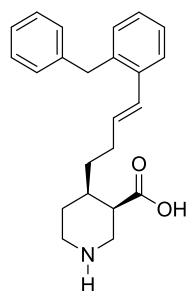
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-69eg** (39.8 mg, 0.114 mmol) with 12 M NaOH (0.12 mL, 1.44 mmol) in MeOH (0.6 mL) for 50 h at room temperature. 31 mg, 81.1 % ***cis*-70eg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427, 3058, 2926, 2853, 1595, 1498, 1474, 1449, 1433, 1406, 1314, 1159, 1111, 1009, 967, 846, 776, 749, 702, 615, 539 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.38–1.47 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.59–1.69 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.76–1.87 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 2.21 (dt, J = 10.1/5.1 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.53 (q, J = 3.6 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.76–2.84 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.87 (dd, J = 12.8/3.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.21 (d, J = 12.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.27 (dd, J = 13.2/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.15 (dt, J = 15.7/7.0 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.33 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.19 (dd, J = 7.5/1.5 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.23–7.31 (m, 4 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCH), 7.32–7.36 (m, 1 H, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH), 7.38–7.43 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.57 (dd, J = 7.7/1.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 27.12 (N-CH₂CH₂), 31.44 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 33.57 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.44 (N-CH₂CHCH), 44.95 (N-CH₂CH₂), 45.19 (N-CH₂CH), 48.02 (N-CH₂CH), 126.93 (CH=CHCCH), 127.93 (CH=CHCCHCHCH), 128.05 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 128.55 (CH=CHCCHCH), 129.14 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 130.27 (CH₂CH₂CHCH), 130.70 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.96 (CH=CHCCHCHCHCH), 132.53 (CH₂CH₂CHCH), 136.95 (CH=CH-CCH), 141.61 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 142.65 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 180.35 (N-CH₂CHCOOH). HRMS: (ESI) [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₂₆NO₂: 336.1964; found: 336.1957.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-4-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70eg)**trans*-70eg**

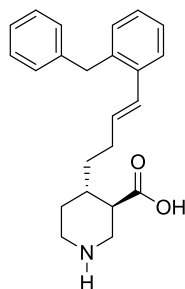
To *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (***trans*-69eg**) (32 mg, 0.09 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 mL) were added 2.0 M NaOH (0.23 mL, 0.46 mmol) and the mixture was stirred for 64 h at room temperature. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (2 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over MgSO₄ and removal of the solvents gave 27 mg, 87.5 % of ***trans*-70eg**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3426, 3056, 3022, 2924, 2853, 2484, 2366, 2345, 1595, 1497, 1474, 1450, 1435, 1382, 1257, 1157, 1129, 1073, 1009, 967, 826, 801, 775, 749, 702, 615, 537 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 1.02 (qd, *J* = 12.6/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.15–1.28 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.58–1.71 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.75 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.96–2.12 (m, 2 H, N-CH₂CH_{ax}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.15–2.27 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.54 (dt, *J* = 12.4/2.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.61 (t, *J* = 12.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.06 (dd, *J* = 12.4/3.4 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.14 (dt, *J* = 15.8/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.21–7.36 (m, 5 H, Ar-H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 31.27 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.90 (N-CH₂CH₂), 35.69 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.98 (N-CH₂CHCH), 47.05 (N-CH₂CH₂), 50.67 (N-CH₂CH), 55.53 (N-CH₂CH), 127.05 (CH=CHCCH), 127.99 (CH=CHCCHCHCH), 128.18 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 128.66 (CH=CHCCHCH), 129.26 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.89 (CH₂CH₂CHCH), 130.84 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 131.05 (CH=CHCCHCHCHCH), 133.22 (CH₂CH₂CHCH), 137.16 (CH=CH-CCH), 141.66 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 142.72 (CH=CHCCHCHCHCHC-CCH), 183.00 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₂₆NO₂: 336.1964; found: 336.1957.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-[(*E*)-4-(2-Benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70eh)**cis*-70eh**

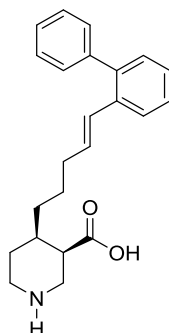
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-69eh** (28 mg, 0.077 mmol) with 12 M NaOH (0.08 mL, 0.96 mmol) in MeOH (0.3 mL) for 46 h at room temperature. 18.5 mg, 68.7 % of ***cis*-70eh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431, 3061, 3025, 2925, 2853, 1617, 1601, 1494, 1451, 1409, 1321, 1258, 1178, 1105, 966, 895, 842, 796, 779, 735, 698, 646, 612, 544 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.41 (dq, *J* = 14.4/7.4 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.57–1.67 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.73–1.84 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 2.18–2.33 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.50 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.65–2.74 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.77 (dd, *J* = 12.8/3.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.21 (dd, *J* = 12.7/3.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.03 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.06 (dt, *J* = 15.6/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.61 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.08–7.20 (m, 4 H, CH=CHCCHCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH), 7.45 (dd, *J* = 7.3/1.7 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 27.05 (N-CH₂CH₂), 31.36 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 33.47 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.29 (N-CH₂CHCH), 39.90 (Ph-CH₂-Ph), 44.85 (N-CH₂CH₂), 45.05 (N-CH₂CH), 47.95 (N-CH₂CH), 126.93 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCHCH), 127.05 (CH=CH-CCH), 127.76 (CH=CHCCHCH), 128.08 (CH=CHCCHCHCHCH), 129.19 (CH₂CH₂CHCH), 129.38 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 129.60 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 131.51 (CH=CHCCHCHCHCHCHCH), 133.27 (CH₂CH₂CHCH), 138.34 (CH=CH-CCH), 138.59 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 142.37 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 180.33 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120; found: 350.2114.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-4-(2-Benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70eh)**trans*-70eh**

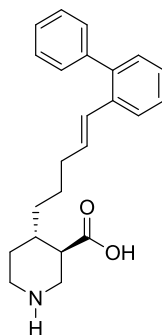
To *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-4-(2-benzylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (***trans*-69eh**) (33 mg, 0.09 mmol) in 1,4-dioxane (0.5 mL) were added 2.0 M NaOH (0.23 mL, 0.46 mmol) and the mixture was stirred for 64 h at room temperature. After neutralization with 1 M HCl the pH was adjusted with phosphate buffer pH 6.0 (2 mL) and the aqueous phase extracted three times with CH₂Cl₂. Drying over MgSO₄ and removal of the solvents gave 25 mg, 78.6 % of ***trans*-70eh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3419, 3060, 3025, 2925, 2853, 2365, 2345, 1623, 1507, 1494, 1451, 1436, 1321, 1129, 965, 803, 735, 697, 611, 559 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 1.04 (qd, *J* = 12.5/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.15–1.24 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.58–1.71 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.75 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.02 (td, *J* = 10.9/3.7 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ox}CH), 2.06–2.16 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.19–2.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.49 (td, *J* = 12.6/2.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.60 (t, *J* = 11.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.96 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.06 (dd, *J* = 12.4/3.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.00 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 5.99–6.09 (m, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 6.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CHCH), 7.03–7.19 (m, 6 H, Ar-H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 31.26 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.97 (N-CH₂CH₂), 35.70 (N-CH₂CHCHCH₂), 39.05 (N-CH₂CHCH), 40.08 (Ph-CH₂-Ph), 47.02 (N-CH₂CH₂), 50.64 (N-CH₂CH), 55.51 (N-CH₂CH), 127.07 (C-Ar), 127.21 (CH=CH-CCH), 127.84 (C-Ar), 128.10 (C-Ar), 128.76 (CH₂CH₂CHCH), 129.52 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 129.76 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 131.52 (C-Ar), 134.12 (CH₂CH₂CHCH), 138.57 (CH=CH-CCH), 138.78 (CH=CHCCHCHCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 142.41 (CH=CHCCHCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 183.04 (N-CH₂CHCOOH). HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120; found: 350.2113.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-[(*E*)-5-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70fg)**cis*-70fg**

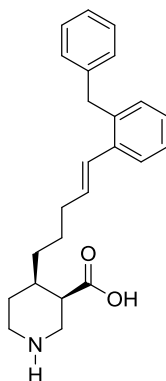
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-69fg** (18 mg, 0.05 mmol) with 12 M NaOH (0.05 mL, 0.6 mmol) in MeOH (0.3 mL) for 44 h at room temperature. 16 mg, 91.6 % ***cis*-70fg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420, 3056, 3022, 2925, 2854, 1627, 1498, 1474, 1450, 1435, 1407, 1312, 1150, 1093, 1009, 966, 844, 812, 804, 792, 779, 748, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.34–1.52 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.67–1.76 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.81 (s, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.09 (dq, J = 14.1/7.2 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.38 (q, J = 4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.53 (td, J = 8.7/4.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.68 (dd, J = 13.3/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.80–2.90 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.97 (dd, J = 13.3/5.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.12–6.20 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.27 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.26–7.36 (m, 4 H, CH=CHCCHCHCH, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 28.30 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.85 (N-CH₂CH₂), 32.63 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.51 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 37.94 (N-CH₂CHCH), 45.14 (N-CH₂CH₂), 48.30 (N-CH₂CH), 48.74 (N-CH₂CH), 126.98 (CH=CHCCH), 127.97 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.16 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 128.66 (CH=CHCCHCHCH), 129.26 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.99 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.87 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 131.07 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.06 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.17 (CH=CH-CCH), 141.72 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 142.74 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 182.84 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₂₇NO₂: 349.2042; found: 349.2032.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-5-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70fg)**trans*-70fg**

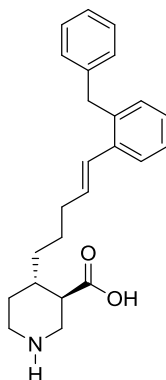
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-69fg** (44 mg, 0.122 mmol) with 12 M NaOH (0.122 mL, 1.46 mmol) in MeOH (0.55 mL) for 25 h at 40 °C. 30 mg, 70.4 % of ***trans*-70fg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 3023, 2921, 2850, 2472, 2370, 2345, 1633, 1584, 1498, 1474, 1451, 1434, 1383, 1282, 1252, 1173, 1133, 1103, 1077, 1050, 966, 782, 746, 724, 707 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.03 (qd, J = 12.7/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.09–1.19 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.29–1.40 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.47–1.57 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.65 (q, J = 10.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.73 (dd, J = 13.2/3.3 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.01 (td, J = 11.1/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.04–2.14 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.53 (td, J = 12.7/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.61 (t, J = 12.2/11.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.97 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.06 (dd, J = 12.6/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 6.15 (dt, J = 15.7/6.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.26 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.18 (dd, J = 7.5/1.6 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.22–7.30 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.31–7.37 (m, 1 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.38–7.44 (m, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.56 (dd, J = 7.7/1.3 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 27.25 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 32.11 (N-CH₂CH₂), 34.57 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 35.77 (N-CH₂CHCHCH₂), 39.27 (N-CH₂CHCH), 46.93 (N-CH₂CH₂), 50.57 (N-CH₂CH), 55.42 (N-CH₂CH), 126.83 (CH=CHCCH), 127.82 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.01 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 128.49 (CH=CHCCHCHCH), 129.12 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 129.81 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.72 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCH), 130.90 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 132.89 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.02 (CH=CHCCH), 141.56 (CH=CHCCHCHCHCHCH-Ph), 142.56 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CCH), 182.86 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₈NO₂: 350.2120; found: 350.2113.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-[(*E*)-5-(2-Benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70fh)**cis*-70fh**

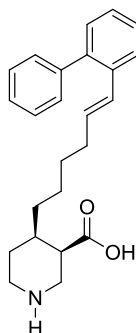
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-69fh** (26 mg, 0.072 mmol) with 12 M NaOH (0.075 mL, 0.9 mmol) in MeOH (0.3 mL) for 44 h at room temperature. 23 mg, 87.9 % of ***cis*-70fh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 3084, 3061, 3025, 2926, 2853, 2361, 2342, 1624, 1494, 1451, 1430, 1320, 1261, 1142, 1129, 1091, 965, 900, 859, 803, 795, 734, 697, 668, 612 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 1.36–1.51 (m, 5 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 1.67–1.78 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.83 (s, 1 H, N-CH₂CHCHCH_{ax}), 2.13 (qd, J = 14.6/7.2 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.40 (dd, J = 9.7/4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.50–2.59 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.69 (dd, J = 13.3/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.83–2.92 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.98 (dd, J = 13.3/5.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.02 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.07 (dt, J = 15.5/6.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.56 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.05–7.20 (m, 6 H, Ar-H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 28.38 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.84 (N-CH₂CH₂), 34.56 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 37.96 (N-CH₂CHCH), 40.21 (Ph-CH₂-Ph), 44.99 (N-CH₂CH₂), 48.26 (N-CH₂CH), 48.72 (N-CH₂CH), 127.05 (C-Ar), 127.22 (CH=CH-CCH), 127.87 (C-Ar), 128.10 (C-Ar), 128.99 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 129.49 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.77 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 131.58 (C-Ar), 133.98 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 138.67 (CH=CH-CCH), 138.79 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 142.46 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 182.86 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₉NO₂: 363.2198; found: 363.2160.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-5-(2-Benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70fh)**trans*-70fh**

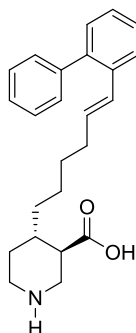
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-5-(2-benzylphenyl)pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-69fh** (24 mg, 0.064 mmol) with 12 M NaOH (0.07 mL, 0.84 mmol) in MeOH (0.55 mL) for 44 h at room temperature. 20 mg, 86.0 % of ***trans*-70fh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431, 3024, 2924, 2855, 2477, 2346, 2286, 1944, 1719, 1654, 1637, 1618, 1599, 1535, 1494, 1451, 1389, 1277, 1208, 1156, 1074, 1029, 963, 816, 798, 783, 730, 696, 611, 515 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.22–1.30 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.33–1.42 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.47 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{2ax}), 1.49–1.58 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.82–1.91 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.02 (dq, J = 14.2/3.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.08–2.20 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.56 (td, J = 10.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 3.01 (td, J = 12.5/3.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 3.09 (t, J = 12.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.38 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.46 (dd, J = 12.8/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.02 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 5.98–6.06 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.10–7.20 (m, 4 H, Ar-H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.40–7.45 (m, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 26.83 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.68 (N-CH₂CH₂), 33.67 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.12 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 37.15 (N-CH₂CHCH), 40.22 (Ph-CH₂-Ph), 44.74 (N-CH₂CH₂), 45.94 (N-CH₂CH), 46.48 (N-CH₂CH), 127.06 (CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 127.22 (CH=CH-CCH), 127.92 (CH=CHCCHCHCH), 128.25 (CH=CHCCHCHCHCH), 129.50 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 129.64 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 129.76 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 131.66 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.13 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 138.48 (CH=CH-CCH), 138.84 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 142.47 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 175.19 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₂: 364.2277; found: 364.2271.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-{(E)-6-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70gg)**cis*-70gg**

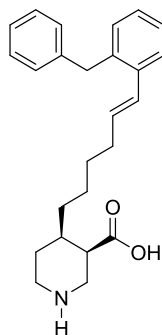
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{(E)-6-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate ***cis*-69gg** (55 mg, 0.146 mmol) with 12 M NaOH (0.146 mL, 1.75 mmol) in MeOH (0.7 mL) for 46 h at room temperature. 35 mg, 65.9 % of ***cis*-70gg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 3056, 3022, 2926, 2853, 2365, 2345, 1596, 1498, 1474, 1450, 1434, 1406, 1314, 1261, 1154, 1094, 1009, 966, 916, 843, 824, 807, 774, 748, 701, 615, 542 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 1.25–1.33 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.34–1.44 (m, 4 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.44–1.52 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.64–1.73 (m, 1 H, N- CH_2CH_2), 1.74–1.85 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, N- CH_2CH_2), 2.10 (q, J = 6.4 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.55 (q, J = 3.5 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{eq}}\text{CH}$), 2.80–2.87 (m, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.91 (dd, J = 12.7/3.2 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 3.22 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.25–3.29 (m, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 6.14 (dt, J = 15.7/6.8 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 6.27 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 7.18 (dd, J = 7.5/1.5 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCH}$), 7.21–7.31 (m, 4 H, Ar- H), 7.31–7.37 (m, 1 H, Ar- H), 7.37–7.42 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH-Ar-C-CHCHCHCHCH}$), 7.55 (dd, J = 7.7/1.0 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCH}$). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ = 26.94 (N- CH_2CH_2), 27.61 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 30.37 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.80 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 34.03 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 37.08 (N- CH_2CHCH), 44.75 (N- CH_2CH_2), 45.25 (N- CH_2CH), 47.81 (N- CH_2CH), 126.85 ($\text{CH}=\text{CHCCH}$), 127.88 (C-Ar), 128.04 (C-Ar), 128.54 (C-Ar), 129.11 (2 C-Ar), 129.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 130.70 (2 C-Ar), 130.94 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHCH}$), 132.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 136.98 ($\text{CH}=\text{CH-CCH}$), 141.53 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHCHC-Ph}$), 142.57 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHCHC-CCH}$), 180.28 (N- CH_2CHCOOH) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: 363.2198; found: 363.2189.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-6-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70gg)**trans*-70gg**

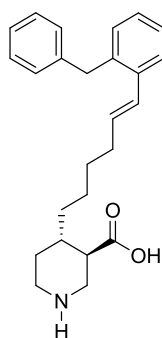
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-6-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-69gg** (55 mg, 0.146 mmol) with 12 M NaOH (0.146 mL, 1.75 mmol) in MeOH (0.7 mL) for 17 h at 40 °C and then 3 hours at room temperature. 40 mg, 75.4 % of ***trans*-70gg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425, 3057, 3022, 2926, 2853, 2506, 1636, 1570, 1498, 1474, 1450, 1435, 1385, 1116, 1009, 966, 744, 702, 615, 559 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.15–1.33 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH_{2ax}), 1.33–1.47 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.55 (ddd, J = 14.4/9.8/4.3 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.71–1.80 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.92 (dd, J = 14.2/3.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.09 (p, J = 6.7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.20 (td, J = 10.4/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.81–2.94 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH_{2ax}CH), 3.17–3.27 (m, 2 H, N-CH_{2eq}CH₂, N-CH_{2eq}CH), 6.14 (dt, J = 15.7/6.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.27 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.19 (dd, J = 7.5/1.6 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.22–7.32 (m, 4 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCHCHCH, CH=CHCCHCHCH), 7.32–7.36 (m, 1 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCH), 7.55 (dd, J = 7.7/1.2 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 26.98 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 28.76 (N-CH₂CH₂), 30.48 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 34.04 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.60 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.82 (N-CH₂CHCH), 45.14 (N-CH₂CH₂), 47.84 (N-CH₂CH), 51.51 (N-CH₂CH), 126.86 (CH=CHCCH), 127.87 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.04 (CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCHCH), 128.53 (CH=CHCCHCHCH), 129.11 (2 C, CH=CH-Ar-C-CHCHCHCHCHCH), 129.98 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 130.70 (2 C, CH=CHAr-CCHCHCHCHCHCH), 130.94 (CH=CHCCHCHCHCHCHCH), 132.79 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 137.00 (CH=CH-CCH), 141.57 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 142.60 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CCH), 180.24 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀NO₂: 364.2277; found: 364.2274.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-[(*E*)-6-(2-Benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70gh)**cis*-70gh**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-69fh** (43 mg, 0.11 mmol) with 12 M NaOH (0.11 mL, 1.32 mmol) in MeOH (0.5 mL) for 46 h at room temperature. 30 mg, 72.2 % of ***cis*-70gh**.

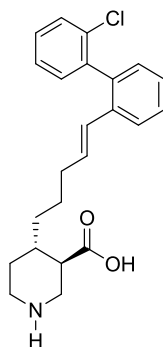
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432, 3060, 3025, 2925, 2852, 2362, 2345, 1701, 1618, 1494, 1451, 1406, 1314, 1154, 1090, 1030, 964, 842, 729, 969, 669, 648, 611, 542 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.26–1.33 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.33–1.46 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.46–1.54 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.66–1.74 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.74–1.85 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 2.15 (q, J = 6.7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.57 (q, J = 3.4 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.87 (td, J = 11.7/11.1/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.93 (dd, J = 12.6/3.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.24–3.29 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.31–3.35 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.01 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.04 (dt, J = 15.6/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.56 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.09–7.20 (m, 4 H, Ar-H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 7.42 (dd, J = 7.3/1.7 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 26.67 (N-CH₂CH₂), 27.48 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.35 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 33.97 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.05 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 37.00 (N-CH₂CHCH), 40.00 (Ph-CH₂-Ph), 44.79 (N-CH₂CH₂), 44.94 (N-CH₂CH), 47.84 (N-CH₂CH), 126.90 (C-Ar), 127.04 (CH=CH-CCH), 127.75 (C-Ar), 128.01 (C-Ar), 128.98 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 129.34 (2 C, CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 129.60 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCH), 131.48 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.66 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 138.44 (CH=CH-CCH), 138.62 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 142.32 (CH=CHCCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 180.00 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₃₁NO₂: 377.2355; found: 377.2346.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-6-(2-Benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70gh)**trans*-70gh**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[(*E*)-6-(2-benzylphenyl)hex-5-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***trans*-69gh** (65 mg, 0.166 mmol) with 12 M NaOH (0.166 mL, 1.99 mmol) in MeOH (0.75 mL) for 46 h at room temperature. 50 mg, 79.8 % of ***trans*-70gh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 3025, 2926, 2852, 1636, 1571, 1494, 1451, 1383, 1109, 964, 805, 731, 696, 613 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.14–1.28 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH_{2ax}), 1.34–1.45 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.51–1.59 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.69–1.78 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.88 (dq, J = 10.5/3.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.10–2.21 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.81 (td, J = 12.3/3.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.84–2.90 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.17 (dt, J = 12.6/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.22 (dd, J = 12.6/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.01 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.03 (dt, J = 15.6/6.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.09–7.20 (m, 4 H, Ar-H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 7.39–7.45 (m, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 26.87 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.10 (N-CH₂CH₂), 30.48 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 34.07 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.73 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.93 (N-CH₂CHCH), 40.03 (Ph-CH₂-Ph), 45.34 (N-CH₂CH₂), 48.14 (N-CH₂CH), 51.95 (N-CH₂CH), 126.90 (C-Ar), 127.06 (CH=CH-CCH), 127.73 (C-Ar), 127.99 (CH=CHCCHCHCHCH), 129.00 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 129.34 (2 C, CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 129.61 (2 C, CH=CH-Ar-CH₂-C-CHCHCHCHCHCH), 131.46 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.66 (CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 138.46 (CH=CH-CCH), 138.66 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 142.31 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 180.51 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₅H₃₂NO₂: 378.2433; found: 378.2430.

***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-5-[2'-Chloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70fj)**

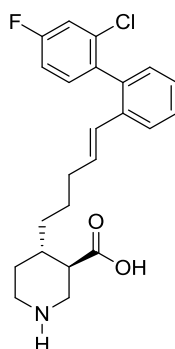


***trans*-70fj**

According to GP 10: (35.8 mg, 0.09 mmol) of ***trans*-69fj** with 12 M NaOH (0.09 mL, 1.08 mmol) in MeOH (0.45 mL) for 24 h at 40 °C. 31 mg, 89.7 % of ***trans*-70fj**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426, 2929, 2856, 1618, 1585, 1466, 1428, 1404, 1244, 1128, 1005, 964, 752, 683, 618 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 0.95–1.06 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.06–1.15 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.24–1.33 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.41–1.51 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.62 (q, J = 11.3/10.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.70 (dd, J = 13.3/3.2 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.93–2.08 (m, 3 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.52 (td, J = 12.6/2.6 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.60 (t, J = 11.9 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.96 (d, J = 12.9 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.06 (dd, J = 12.6/3.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 5.98 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 6.14 (dtd, J = 13.8/6.9/2.4 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 7.07 (dd, J = 7.6/1.2 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCH}$), 7.17–7.21 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH-Ar-CCH}$), 7.23 (td, J = 7.5/1.1 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCH}$), 7.32 (t, J = 7.1 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCHCHCH}$), 7.34–7.38 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH-Ar-CCHCHCHCH}$), 7.45–7.50 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH-Ar-CCHCHCHCHCl}$), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCCH}$). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ = 27.27 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 32.12 (N- CH_2CH_2), 35.72 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 39.25 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 46.94 (N- CH_2CHCH), 48.49 (N- CH_2CH), 50.59 (N- CH_2CH_2), 55.41 (N- CH_2CH), 126.16 ($\text{CH}=\text{CHCCH}$), 127.46 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCH}$), 127.86 ($\text{CH}=\text{CH-Ar-CCHCH}$), 128.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 129.09 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCH}$), 130.02 ($\text{CH}=\text{CH-Ar-CCHCHCHCH}$), 130.44 ($\text{CH}=\text{CH-Ar-CCHCHCHCHCH}$), 130.86 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHCH}$), 132.87 ($\text{CH}=\text{CHAr-CCH}$), 133.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 134.53 ($\text{CH}=\text{CH-Ar-CCHCHCHCHCHCH}$), 137.59 ($\text{CH}=\text{CH-CCH}$), 139.03 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHCHC-Ph}$), 141.37 ($\text{CH}=\text{CHCCHCHCHCHCHC-CCH}$), 182.82 (N- CH_2CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClNO}_2$: 384.1730, found: 384.1723.

***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-5-[2'-Chloro-4'-fluoro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70fk)**

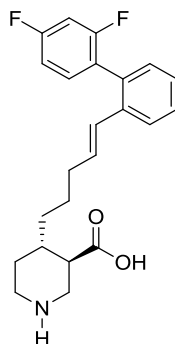


***trans*-70fk**

According to GP 10: (25 mg, 0.06 mmol) of ***trans*-69fk** with 12 M NaOH (0.06 mL, 0.72 mmol) in MeOH (0.4 mL) for 24 h at 40 °C. 19.7 mg, 81.5 % of ***trans*-70fk**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435, 3027, 2927, 2855, 2360, 2343, 1602, 1499, 1472, 1444, 1386, 1255, 1198, 1059, 1006, 964, 897, 859, 821, 759, 868, 668, 650, 592, 558, 527 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.11–1.25 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 1.27–1.37 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.41–1.56 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.71 (q, J = 9.7 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.86 (dd, J = 14.2/3.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.03 (s, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 2.16 (tt, J = 10.9/5.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.72–2.87 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH_{2ax}CH), 3.11–3.24 (m, 2 H, N-CH_{2eq}CH₂, N-CH_{2eq}CH), 5.97 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.15 (dtd, J = 15.9/6.9/2.2 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.07 (dd, J = 7.6/1.2 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.16 (td, J = 8.4/2.6 Hz, 1 H, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCCI), 7.24 (dt, J = 8.4/6.3 Hz, 2 H, CH=CH-Ar-CCH, CH=CHCCHCHCH), 7.29–7.37 (m, 2 H, CH=CH-Ar-CCHCH, CH=CHCCHCH), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, CH=CHCCH), ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 27.21 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.39 (N-CH₂CH₂), 34.39 (CH₂CH₂CH₂), 34.61 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.03 (N-CH₂CHCH), 45.46 (N-CH₂CH₂), 48.36 (N-CH₂CH), 52.21 (N-CH₂CH), 115.04 (d, J_{CF} = 21.3 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCCI), 117.45 (d, J_{CF} = 24.9 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFI), 126.28 (CH=CHCCH), 127.65 (CH=CHCCHCHCH), 128.70 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 129.37 (CH=CHCCHCH), 131.04 (CH=CHCCHCHCHCH), 133.50 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 134.02 (dd, J_{CF} = 8.7/4.0 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 135.33 (dd, J_{CF} = 10.6/2.1 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCCI), 137.63 (d, J_{CF} = 3.7 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 137.70 (CH=CHCCHCHCHCHC-Ph), 137.95 (CH=CH-CCH), 163.26 (d, J_{CF} = 248.1 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 180.60 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₆ClFNO₂: 402.1636; found: 402.1629.

***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[(*E*)-5-[2',4'-Difluoro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70fl)**

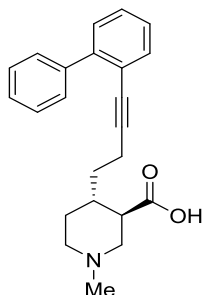


***trans*-70fl**

According to GP 10: (35 mg, 0.09 mmol) of ***trans*-69fl** with 12 M NaOH (0.09 mL, 1.08 mmol) in MeOH (0.5 mL) for 24 h at 40 °C. 24.2mg, 71.7% of ***trans*-70fl**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433, 3055, 3024, 2921, 2852, 2441, 2346, 1631, 1592, 1508, 1476, 1448, 1419, 1376, 1349, 1292, 1268, 1248, 1140, 1094, 1008, 964, 928, 874, 852, 761, 740, 720, 616, 588, 556, 517 cm⁻¹.
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.13–1.24 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH_{2ax}), 1.28–1.38 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.45–1.56 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.71 (q, J = 10.1 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.81–1.89 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.99–2.11 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 2.13 (td, J = 10.8/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.71–2.83 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH_{2ax}CH), 3.11–3.17 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.19 (dd, J = 12.5/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 6.09 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 6.17 (dt, J = 15.7/6.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.00–7.08 (m, 2 H, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCHCH), 7.19–7.31 (m, 2 H, CH=CHCCHCHCHCH, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 7.34 (td, J = 7.7/1.2 Hz, 1 H, CH=CHCCHCHCH), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, CH=CHCCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 27.14 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.78 (N-CH₂CH₂), 34.37 (CH₂CH₂CH₂), 34.77 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.22 (N-CH₂CHCH), 45.69 (N-CH₂CH₂), 48.66 (N-CH₂CH), 52.73 (N-CH₂CH), 104.62 (dd, J_{CF} = 26.8/25.6 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCH), 112.25 (dd, J_{CF} = 21.1/3.8 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCFCHCF), 126.12 (d, J_{CF} = 20.4 Hz, CH=CH-Ar-CCH), 126.45 (CH=CHCCH), 127.78 (CH=CHCCHCHCHCH), 128.75 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 129.42 (CH=CHCCHCHCH), 131.45 (CH=CHCCHCHCHCHCH), 133.62 (CH₂CH₂CH₂CHCH), 134.05 (dd, J_{CF} = 9.4/4.9 Hz, CH=CH-Ar-CCHCHCF), 134.30 (CH=CHCCHCHCHCHCHC-Ph), 137.91 (CH=CH-CCH), 181.03 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₃H₂₆F₂NO₂: 386.1932; found: 386.1926.

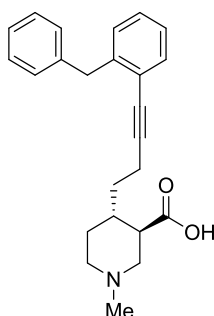
***rac*-(3*R*,4*S*)-4-{4-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-134bg)**



***trans*-134bg**

According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66bg** (78 mg, 0.215 mmol), 2 M LiOH (1.3 ml, 2.6 mmol) in MeOH (1.1 mL) for 24 h at 45 °C. 59 mg, 79.0% of ***trans*-134bg**.

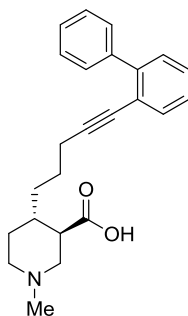
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429, 3054, 3021, 2938, 2921, 2856, 2362, 2343, 2244, 1956, 1717, 1605, 1499, 1476, 1449, 1432, 1380, 1345, 1307, 1260, 1214, 1196, 1182, 1160, 1131, 1074, 1062, 1052, 1038, 1007, 988, 975, 959, 863, 759, 738, 718, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.28 (qd, *J* = 12.7/4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.40–1.53 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.72 (q, *J* = 10.1 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.82–1.93 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH_{2eq}), 2.12 (td, *J* = 12.1/2.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.21–2.36 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.41 (s, 3 H, N-CH₃), 2.54 (h, *J* = 9.8/9.4 Hz, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 7.54–7.69 (m, 4 H, Ar-*H*), 7.69–7.75 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.75–7.84 (m, 3 H, Ar-*H*). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 16.52 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.27 (N-CH₂CH₂), 32.61 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.02 (N-CH₂CHCH), 45.12 (N-CH₃), 52.98 (N-CH₂CH), 55.12 (N-CH₂CH₂), 58.35 (N-CH₂CH), 80.76 (CC-CCH), 95.03 (CC-CCH), 121.74 (C-Ar), 127.98 (C-Ar), 128.29 (C-Ar), 128.80 (2 C-Ar), 128.99 (C-Ar), 129.61 (2 C-Ar), 129.88 (C-Ar), 133.42 (C-Ar), 140.84 (C-Ar), 143.91 (C-Ar), 182.57 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₂₅NO₂: 347.1885; found: 347.1887.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-[4-(2-Benzylphenyl)but-3-yn-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-134bh)**trans*-134bh**

According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(4-(2-benzylphenyl)but-3-yn-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66bh** (74 mg, 0.197 mmol), 2 M LiOH (1.2 ml, 2.4 mmol) in MeOH (1.0 mL) for 24 h at 45 °C. 58 mg, 81.0 % of ***trans*-134bh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428, 3062, 6024, 2920, 2850, 2229, 1613, 1495, 1485, 1469, 1453, 1438, 1381, 1338, 1306, 1253, 1214, 1183, 1161, 1117, 1099, 1063, 1040, 1003, 988, 977, 959, 936, 909, 864, 813, 768, 745, 734, 718, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ = 1.28 (qd, J = 12.7/3.6 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.43–1.58 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.72–1.91 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.91–2.10 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.19–2.33 (m, 2 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.35 (s, 3 H, N- CH_3), 2.58 (h, J = 9.1/8.1 Hz, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.08 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 7.13–7.39 (m, 8 H, Ar- H), 7.57 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, CC-CCH). ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ = 16.84 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 29.49 (N- CH_2CH_2), 32.79 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 37.10 (N- CH_2CHCH), 40.24 (Ph- CH_2 -Ph), 45.21 (N- CH_3), 52.90 (N- CH_2CH), 55.07 (N- CH_2CH_2), 58.41 (N- CH_2CH), 80.27 (CC-CCH), 95.63 (CC-CCH), 123.51 (CC-CCH), 126.50 (C-Ar), 126.78 (C-Ar), 128.61 (C-Ar), 128.90 (2 C-Ar), 129.19 (2 C-Ar), 129.90 (C-Ar), 132.70 (CC-CCH), 141.29 (CC-CCHCHCHCHC- CH_2 -CCH), 143.31 (CC-CCHCHCHCHC- CH_2 -Ph), 182.35 (N- CH_2CHCOOH) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: 361.2042; found: 361.2040.

***rac*-(3*R*,4*S*)-4-{5-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-134cg)**

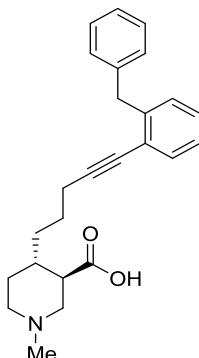


***trans*-134cg**

According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[5-(2-benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66cg** (66 mg, 0.176 mmol), 2 M LiOH (1.06 ml, 2.11 mmol) in MeOH (0.88 mL) for 22 h at 45 °C. 52 mg, 81.3 % of ***trans*-134cg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 3054, 2923, 2856, 2699, 2509, 2364, 2344, 2226, 1595, 1499, 1475, 1458, 1449, 1431, 1389, 1227, 1178, 1159, 1132, 1073, 1041, 1008, 966, 929, 759, 736, 719, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.14–1.33 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.46–1.68 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.10 (t, *J* = 12.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.19–2.33 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.33–2.47 (m, 5 H, N-CH₃, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.88 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.28–7.38 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.43–7.54 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.59–7.66 (m, 3 H, Ar-*H*). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 19.56 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 25.71 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.82 (N-CH₂CH₂), 33.71 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.23 (N-CH₂CHCH), 45.22 (N-CH₃), 52.92 (N-CH₂CH), 55.24 (N-CH₂CH₂), 58.49 (N-CH₂CH), 80.85 (CC-CCH), 94.98 (CC-CCH), 121.97 (C-Ar), 127.69 (C-Ar), 128.00 (C-Ar), 128.52 (2 C-Ar), 128.61 (C-Ar), 129.56 (2 C-Ar), 129.75 (C-Ar), 133.33 (C-Ar), 140.85 (C-Ar), 143.85 (C-Ar), 182.74 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₄H₂₇NO₂: 361.2042; found: 361.2048.

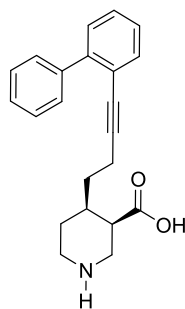
***rac*-(3*R*,4*S*)-4-[5-(2-Benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-134ch)**



***trans*-134ch**

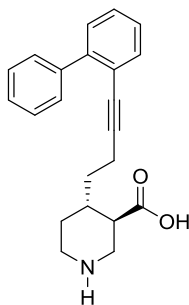
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-[5-(2-benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66ch** (81 mg, 0.208 mmol), 2 M LiOH (1.25 ml, 2.50 mmol) in MeOH (1.0 mL) for 27 h at 45 °C. 60 mg, 76.8 % of ***trans*-134ch**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 3083, 3061, 3025, 2923, 2852, 2361, 2331, 2229, 1608, 1493, 1485, 1466, 1451, 1428, 1351, 1318, 1289, 1251, 1219, 1195, 1176, 1115, 1099, 1072, 1043, 1028, 996, 979, 964, 931, 865, 757, 732, 718, 694 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.10–1.24 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.26–1.41 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.53–1.75 (m, 5 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CHCHCH₂), 2.03 (t, *J* = 11.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.22–2.32 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.35 (s, 3 H, N-CH₃), 2.38–2.56 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.07 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 6.90–7.06 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.06–7.19 (m, 5 H, Ar-*H*), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 19.80 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.52 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.85 (N-CH₂CH₂), 33.88 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.22 (N-CH₂CHCH), 40.35 (Ph-CH₂-Ph), 45.30 (N-CH₃), 52.84 (N-CH₂CH), 55.21 (N-CH₂CH₂), 58.49 (N-CH₂CH), 80.15 (CC-CCH), 95.74 (CC-CCH), 123.71 (CC-CCH), 126.33 (C-Ar), 126.50 (C-Ar), 128.22 (C-Ar), 128.69 (2 C-Ar), 129.15 (2 C-Ar), 129.62 (C-Ar), 132.56 (CC-CCH), 140.96 (CC-CCHCHCHCHC-CH₂-CCH), 143.05 (CC-CCHCHCHCHC-CH₂-Ph), 182.49 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₅H₂₉NO₂: 375.2198; found: 375.2199.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-{4-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70bg)**cis*-70bg**

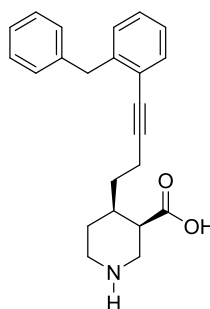
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{4-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate ***cis*-69bg** (20 mg, 0.058 mmol) with 12 N NaOH (0.6 mL, 0.72 mmol) in MeOH (0.25 mL) for 46 h at room temperature. 18 mg, 93.7 % of ***cis*-70bg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427, 3059, 2927, 2853, 2364, 2345, 1593, 1499, 1475, 1448, 1432, 1405, 1315, 1161, 1110, 1008, 843, 804, 757, 737, 700, 669, 615, 566, 539 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.32–1.39 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.46 (dq, *J* = 14.4/7.2 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.57–1.71 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.76 (s, 1 H, N-CH₂CHCH), 2.28–2.39 (m, 2 H, N-CH₂CHCH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.39–2.48 (m, 2 H, N-CH_{2eq}CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.57 (dd, *J* = 13.4/3.4 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.83–2.91 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.99 (dd, *J* = 13.4/4.3 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.28 (td, *J* = 7.4/1.6 Hz, 1 H, CC-CCHCH), 7.30–7.39 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.38–7.48 (m, 3 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH, CC-CCH), 7.49–7.55 (m, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 17.58 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.25 (N-CH₂CH₂), 32.40 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.70 (N-CH₂CHCH), 45.53 (N-CH₂CH₂), 47.49 (N-CH₂CH), 48.65 (N-CH₂CH), 81.27 (CC-CCH), 94.04 (CC-CCH), 123.45 (CC-CCH), 128.10 (C-Ar), 128.43 (C-Ar), 128.93 (C-Ar), 128.99 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 130.19 (2 C, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 130.39 (CC-CCHCHCHCHCH), 133.96 (CC-CCH), 142.22 (CC-CCHCHCHCHC-CCH), 144.93 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 182.57 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₂H₂₃NO₂: 333.1729; found: 333.1729.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-{4-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70bg)**trans*-70bg**

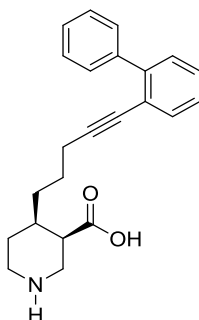
According to GP 10: (66 mg, 0.175 mmol) of ***trans*-69bg** with 12 N NaOH (0.175 mL, 2.1 mmol) in MeOH (0.8 mL) for 24 h at 40 °C. 56 mg, 88.0 % of ***trans*-70bg**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 2928, 2858, 2360, 2344, 1627, 1475, 1449, 1431, 1327, 1129, 1008, 756, 735, 700, 607 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.91–1.07 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.23–1.34 (m, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.64–1.78 (m, 3 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$, N- $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.98 (td, J = 11.1/4.0 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{ax}}\text{CH}$), 2.21–2.40 (m, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.46 (td, J = 12.7/2.6 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}_2$), 2.58 (dd, J = 11.4 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{ax}}\text{CH}$), 2.93 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}_2$), 3.05 (dd, J = 12.8/3.6 Hz, 1 H, N- $\text{CH}_{2\text{eq}}\text{CH}$), 7.23–7.29 (m, 1 H, CC-CCHCH), 7.29–7.37 (m, 3 H, Ar- H), 7.37–7.43 (m, 2 H, Ar- H), 7.43–7.46 (m, 1 H, CC-CCH), 7.49–7.54 (m, 2 H, Ar- H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 17.28 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 31.51 (N- CH_2CH_2), 34.65 (N- $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 38.88 (N- CH_2CHCH), 46.74 (N- CH_2CH_2), 50.37 (N- CH_2CH), 55.04 (N- CH_2CH), 81.05 (CC-CCH), 94.35 (CC-CCH), 123.39 (CC-CCH), 128.07 (CC-CCHCH), 128.39 (C-Ar), 128.95 (C-Ar), 128.98 (2 C-Ar), 130.18 (2 C-Ar), 130.34 (C-Ar), 134.04 (CC-CCH), 142.05 (CC-CCHCHCHCHC-CCH), 144.82 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 182.62 (N- $\text{CH}_2\text{CHCOOCH}_3$) ppm. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 337.1729; found: 337.1728.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-[4-(2-Benzylphenyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70bh)**cis*-70bh**

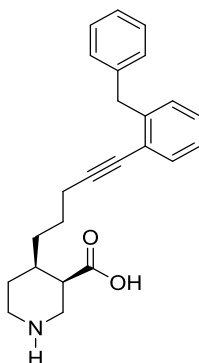
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[4-(2-benzylphenyl)but-3-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-69bh** (40 mg, 0.11 mmol) with 12 M NaOH (0.11 mL, 1.3 mmol) in MeOH (0.5 mL) for 44 h at room temperature. 30 mg, 78.5 % of ***cis*-70bh**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 3061, 3025, 2927, 2855, 2361, 2343, 1618, 1494, 1483, 1449, 1429, 1323, 1144, 1029, 844, 794, 756, 733, 698, 612, 543 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.39–1.47 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.58 (dq, J = 14.6/7.2 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.69–1.79 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.97 (s, 1 H, N-CH₂CHCH), 2.38 (q, J = 4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.40–2.53 (m, 2 H, N-CH_{2ax}CH₂, N-CH_{2ax}CH), 2.53–2.63 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.89 (dt, J = 12.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.01 (dd, J = 13.5/4.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.11 (s, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.08–7.19 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.19–7.26 (m, 2 H, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 17.74 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.43 (N-CH₂CH₂), 32.82 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.12 (N-CH₂CHCH), 40.98 (Ph-CH₂-Ph), 45.72 (N-CH₂CH₂), 47.59 (N-CH₂CH), 48.83 (N-CH₂CH), 80.66 (CC-CCH), 95.10 (CC-CCH), 125.04 (CC-CCH), 127.01 (C-Ar), 127.15 (C-Ar), 128.84 (CC-CCHCH), 129.35 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.77 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 130.44 (C-Ar), 133.12 (CC-CCH), 142.25 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 144.01 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 182.42 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₃H₂₅NO₂: 347.1885; found: 347.1884.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-{5-[(1,1'-Biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70cg)**cis*-70cg**

According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{5-[(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate ***cis*-69cg** (46 mg, 0.127 mmol) with 12 N NaOH (0.13 mL, 1.6 mmol) in MeOH (0.6 mL) for 44 h at room temperature. 38 mg, 86.1 % of ***cis*-70cg**.

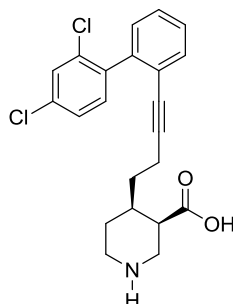
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3406, 3057, 3022, 2928, 2856, 2226, 1603, 1499, 1475, 1449, 1431, 1326, 1261, 1153, 1091, 1008, 915, 897, 865, 842, 777, 757, 736, 699, 615, 565, 538 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.34–1.46 (m, 3 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.51 (s, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.62–1.74 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.77 (s, 1 H, N-CH₂CHCH), 2.16–2.33 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.36 (s, 1 H, N-CH₂CHCH), 2.52 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.67 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH), 2.83 (s, 1 H, N-CH₂CH₂), 2.91–3.04 (m, 1 H, N-CH₂CH), 7.23–7.28 (m, 1 H, CC-CCHCH), 7.28–7.42 (m, 5 H, Ar-*H*), 7.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, CC-CCH), 7.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CC-Ar-CCHCHCHCHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 20.26 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 27.48 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.74 (N-CH₂CH₂), 32.38 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.56 (N-CH₂CHCH), 45.00 (N-CH₂CH₂), 48.14 (N-CH₂CH), 48.37 (N-CH₂CH), 81.14 (CC-CCH), 94.33 (CC-CCH), 123.51 (CC-CCH), 128.05 (*C*-Ar), 128.33 (*C*-Ar), 128.88 (CC-CCHCHCH), 128.91 (2 *C*, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 130.23 (2 *C*, CC-Ar-CCHCHCHCHCH), 130.35 (*C*-Ar), 133.99 (CC-CCH), 142.16 (CC-CCHCHCHCHCH-CCH), 144.90 (CC-CCHCHCHCHCH-Ph), 182.56 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (EI): [*M*]⁺ calcd. for C₂₃H₂₅NO₂: 347.1885; found: 347.1888.

rac*-(3*R*,4*R*)-4-[5-(2-Benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70ch)**cis*-70ch**

According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-[5-(2-benzylphenyl)pent-4-yn-1-yl]piperidine-3-carboxylate ***cis*-69ch** (66 mg, 0.175 mmol) with 12 N NaOH (0.175 mL, 2.1 mmol) in MeOH (0.8 mL) for 44 h at room temperature. 56 mg, 88.0% of ***cis*-70ch**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428, 3059, 3025, 2926, 2856, 2362, 2344, 2226, 1578, 1494, 1483, 1450, 1405, 1308, 1158, 1095, 1073, 1043, 1029, 935, 898, 867, 842, 809, 757, 733, 697, 612, 576, 540 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.44–1.52 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.52–1.71 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CH₂), 1.72–1.82 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCH), 2.34–2.48 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.50 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.66–2.74 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.80 (dd, *J* = 12.8/3.1 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.10 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.21 (dd, *J* = 12.8/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 4.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 2 H, Ph-CH₂-Ph), 7.09–7.20 (m, 6 H, Ar-*H*), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 7.32–7.36 (m, 1 H, CC-CCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 20.23 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 27.48 (N-CH₂CH₂), 27.87 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 33.38 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.14 (N-CH₂CHCH), 41.06 (Ph-CH₂-Ph), 45.00 (N-CH₂CH₂), 45.84 (N-CH₂CH), 48.08 (N-CH₂CH), 80.67 (CC-CCH), 95.22 (CC-CCH), 124.98 (CC-CCH), 126.97 (C-Ar), 127.15 (C-Ar), 128.86 (CC-CCHCH), 129.31 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 129.83 (2 C, CC-Ar-CH₂-CCHCHCHCHCH), 130.45 (C-Ar), 133.17 (CC-CCH), 142.25 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-CCH), 144.05 (CC-CCHCHCHCHCH-CH₂-Ph), 180.79 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₂₄H₂₈NO₂: 362.2115; found: 362.2119.

***rac*-(3*S*,4*S*)-4-{4-[2',4'-Dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70bm)**

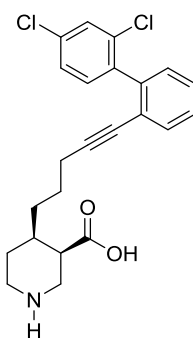


***cis*-70bm**

According to GP 10: *rac*-(3*S*,4*S*)-Methyl 4-{4-[2',4'-dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]but-3-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate, ***cis*-69bm** (75 mg, 0.18 mmol) with 12 N NaOH (0.18 mL, 2.2 mmol) in MeOH (0.8 mL) for 48 h at room temperature. 60.0 mg, 82.8% of ***cis*-70bm**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427, 3059, 2929, 2856, 2229, 1585, 1495, 1466, 1439, 1408, 1379, 1317, 1261, 1163, 1140, 1101, 1072, 1045, 1005, 951, 866, 812, 760, 679, 581, 538 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.22–1.38 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.49–1.57 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.57–1.68 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.21–2.33 (m, 2 H, N-CH₂CH_{eq}CH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.35–2.44 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.44–2.51 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.58 (dd, J = 13.4/3.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.91 (d, J = 13.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.02 (dd, J = 13.5/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.17–7.22 (m, 1 H, CC-CCHCHCHCH), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 7.32–7.37 (m, 2 H, CC-CCHCH, CC-CCHCHCHCH), 7.39 (dd, J = 8.2/2.1 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 7.43–7.47 (m, 1 H, CC-CCH), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 17.27 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.39 (N-CH₂CH₂), 32.79 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.59 (N-CH₂CHCH), 45.95 (N-CH₂CH₂), 47.21 (N-CH₂CH), 49.00 (N-CH₂CH), 80.24 (CC-CCH), 94.80 (CC-CCH), 125.01 (CC-CCH), 127.95 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 128.50 (CC-CCHCHCHCH), 129.13 (CC-CCHCHCH), 130.03 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 130.56 (CC-CCHCHCHCHCH), 133.12 (CC-CCH), 133.80 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 134.96 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 135.31 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 140.25 (CC-CCHCHCHCHCH-CCCI), 141.81 (CC-CCHCHCHCHCH-Ph), 182.47 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (EI): [M]⁺ calcd. for C₂₂H₂₁Cl₂NO₂: 401.0949; found: 401.0941.

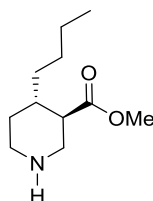
***rac*-(3*R*,4*R*)-4-{5-[2',4'-Dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70cm)**



***cis*-70cm**

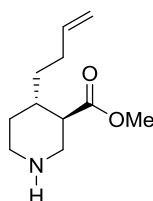
According to GP 10: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-{5-[2',4'-dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]pent-4-yn-1-yl}piperidine-3-carboxylate, ***cis*-69cm** (39 mg, 0.09 mmol) with 12 N NaOH (0.10 mL, 1.2 mmol) in MeOH (0.4 mL) for 48 h at room temperature. 28 mg, 81.0 % of ***cis*-70cm**.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422, 3061, 2929, 2857, 2361, 2342, 2228, 1734, 1586, 1491, 1465, 1439, 1407, 1377, 1311, 1245, 1158, 1126, 1100, 1071, 1044, 1025, 1004, 947, 897, 866, 813, 759, 714 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.28–1.37 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.37–1.45 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 1.64–1.75 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CH₂), 2.09–2.17 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.18–2.27 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.35 (q, *J* = 3.7 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.51–2.59 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.68 (dd, *J* = 13.4/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 2.99 (dd, *J* = 13.3/5.2 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 7.17–7.22 (m, 1 H, CC-CCHCHCHCH), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 7.31–7.35 (m, 2 H, CC-CCHCHCHCH), 7.37 (dd, *J* = 8.3/2.1 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 7.41–7.46 (m, 1 H, CC-CCHCH), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, CC-Ar-CCCICHCCICHCH). ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 20.08 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 27.54 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.79 (N-CH₂CH₂), 32.50 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.69 (N-CH₂CHCH), 45.25 (N-CH₂CH₂), 48.21 (N-CH₂CH), 48.38 (N-CH₂CH), 80.13 (CC-CCH), 95.22 (CC-CCH), 125.03 (CC-CCH), 127.87 (, CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 128.46 (CC-CCHCHCH), 129.10 (CC-CCHCH), 129.93 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 130.49 (CC-CCHCHCHCH), 132.93 (CC-CCH), 133.80 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 134.87 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 135.31 (CC-Ar-CCCICHCCICHCH), 140.19 (CC-CCHCHCHCHC-CCCI), 141.93 (CC-CCHCHCHCHC-Ph), 182.57 (N-CH₂CHCOOCH₃) ppm. HRMS (EI): [*M*]⁺ calcd. for C₂₃H₂₃Cl₂NO₂: 415.1106; found: 401.1112.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-butylpiperidine-3-carboxylate (*trans*-69aa)**trans*-69aa**

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-butylpiperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67aa** (100 mg, 0.334 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 mL), TFA (3.34 mmol) at 0 °C for 150 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 62 mg, 93.1% of ***trans*-69aa**.

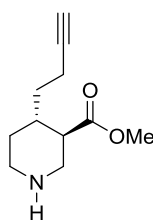
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3323, 2955, 2931, 2859, 2505, 2360, 2341, 1734, 1678, 1457, 1435, 1369, 1295, 1258, 1200, 1176, 1135, 1027, 953, 832, 798, 720 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.11–1.19 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.19–1.37 (m, 5 H, N-CH₂CH_{2ax}, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.63–1.79 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.84 (dq, *J* = 13.7/3.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.32 (td, *J* = 10.8/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.67 (td, *J* = 12.4/3.0 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.75 (dd, *J* = 12.3/11.2 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.13 (dt, *J* = 12.7/3.1 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.21 (dd, *J* = 12.5/3.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.64 (s, 3 H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 13.47 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.46 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 27.92 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.20 (N-CH₂CH₂), 33.49 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.03 (N-CH₂CHCH), 44.85 (N-CH₂CH₂), 47.27 (N-CH₂CH), 48.10 (N-CH₂CH), 51.29 (OCH₃), 173.55 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₁H₂₂NO₂: 200.1651; found: 200.1644.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*trans*-69ea)**trans*-69ea**

According to GP 9: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-en-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate **trans-66ea** (296 mg, 1.4 mmol) in toluene (2.8 mL) with 1-chloroethyl chloroformate (266 mg, 1.82 mmol). Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 226 mg, 82.0% of **trans-69ea**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3321, 3076, 2927, 2852, 2742, 2360, 1732, 1640, 1451, 1435, 1361, 1323, 1296, 1258, 1192, 1144, 1030, 994, 965, 911, 852, 806, 734 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.02 (qd, *J* = 12.0/4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.18 (dtd, *J* = 14.5/9.5/5.2 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.41 (dddd, *J* = 13.5/10.0/6.6/3.6 Hz, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.64–1.73 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.73–1.81 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, NH), 1.89–2.01 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 2.05–2.20 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.54 (td, *J* = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.62 (dd, *J* = 12.3/10.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.01 (ddd, *J* = 12.6/4.7/2.0 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.06–3.17 (m, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 4.91 (ddt, *J* = 10.2/2.3/1.2 Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.98 (dq, *J* = 17.1/1.6 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.77 (ddt, *J* = 17.0/10.2/6.6 Hz, 1 H, CH=CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 30.62 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.32 (N-CH₂CH₂), 34.21 (N-CH₂CHCHCH₂), 37.74 (N-CH₂CHCH), 46.41 (N-CH₂CH₂), 49.59 (N-CH₂CH), 50.54 (N-CH₂CH), 51.61 (OCH₃), 114.49 (CH=CH₂), 139.11 (CH=CH₂), 174.94 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₁H₂₀NO₂: 198.1494; found: 198.1487.

***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate (**trans-69ba**)**



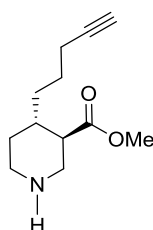
trans-69ba

According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate **trans-67ba** (224 mg, 0.76 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL), TFA (867 mg, 7.6 mmol) at 0 °C for 150 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 118 mg, 79.5% of **trans-69ba**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3288, 2933, 2856, 2116, 1730, 1434, 1364, 1304, 1261, 1202, 1160, 1120, 1032, 967, 850, 803 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.95–1.10 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.26–1.38 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.54–1.64 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.73–1.86 (m, 2 H, N-CH₂CH_{2eq}, N-CH₂CHCH), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H, CCH), 2.02 (s, 1 H, NH), 2.07–2.29 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.56

(td, $J = 12.4/2.7$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.64 (dd, $J = 12.3/10.9$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.03 (dd, $J = 12.7/2.9$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.14 (ddd, $J = 12.3/3.9/1.1$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.61–3.67 (m, 3 H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 15.01 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 30.20 (N-CH₂CH₂), 33.03 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.69 (N-CH₂CHCH), 45.58 (N-CH₂CH₂), 48.78 (N-CH₂CH), 49.47 (N-CH₂CH), 51.14 (OCH₃), 67.90 (CCH), 83.76 (CCH), 173.99 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₁H₁₈NO₂: 196.1338; found: 196.1331.

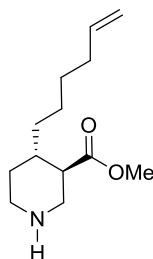
***rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*trans*-69ca)**



***trans*-69ca**

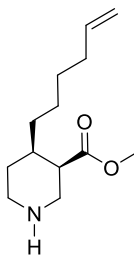
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***trans*-67ca** (201 mg, 0.65 mmol) in CH₂Cl₂ (2.6 mL), TFA (741 mg, 6.5 mmol) at 0 °C for 150 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 250:1 + 0.3 % NEt₃) delivered 108 mg, 79.4% of ***trans*-69ca**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3289, 2940, 2855, 2740, 2360, 2342, 2115, 1729, 1434, 1363, 1324, 1293, 1258, 1197, 1159, 1143, 1119, 1023, 910, 795 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.05 (qd, $J = 12.3/4.1$ Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.17–1.26 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.36–1.46 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.54–1.64 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.65–1.72 (m, 1 H, N-CH₂CHCH), 1.72–1.78 (m, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.88 (s, 1 H, NH), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H, CCH), 2.09–2.20 (m, 3 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.56 (td, $J = 12.4/2.7$ Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.61–2.67 (m, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.02 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.13 (dd, $J = 12.3/3.6$ Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.63 (s, 3 H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 18.96 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 25.69 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 31.58 (N-CH₂CH₂), 34.27 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.05 (N-CH₂CHCHCH₂), 46.54 (N-CH₂CHCH), 49.67 (N-CH₂CH₂), 50.54 (N-CH₂CH), 51.85 (N-CH₂CH), 68.58 (CCH), 84.86 (CCH), 175.06 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₂₀NO₂: 210.1494; found: 210.1487.

rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(hex-5-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*trans*-69ga)**trans*-69ga**

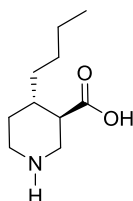
According to GP 9: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(hex-5-en-1-yl)-1-methylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-66ga** (846 mg, 2.6 mmol) in toluene (5.2 mL) with 1-chloroethyl chloroformate (493 mg, 3.38 mmol). Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 200:1 + 0.5 % NEt₃) delivered 500 mg, 85.3% of ***trans*-69ga**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3332, 2927, 2855, 1732, 1640, 1434, 1366, 1257, 1196, 1144, 1027, 908, 796 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.00 (qd, *J* = 12.0/4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.06–1.14 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.15–1.24 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.25–1.41 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.64–1.71 (m, 1 H, N-CH₂CHCH), 1.75 (dq, *J* = 13.1/2.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.97–2.06 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.13 (td, *J* = 10.7/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ox}CH), 2.54 (td, *J* = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.62 (dd, *J* = 12.3/10.9 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 3.00 (dt, *J* = 12.6/2.8 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.10 (dd, *J* = 12.7/3.5 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 4.90 (ddt, *J* = 10.2/2.2/1.2 Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.97 (dq, *J* = 17.1/1.6 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.79 (ddt, *J* = 16.9/10.2/6.7 Hz, 1 H, CH=CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 25.86 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.36 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 31.53 (N-CH₂CH₂), 34.01 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 34.85 (N-CH₂CHCHCH₂), 38.23 (N-CH₂CHCH), 46.49 (N-CH₂CH₂), 49.59 (N-CH₂CH), 50.61 (N-CH₂CH), 51.58 (OCH₃), 114.32 (CH=CH₂), 139.47 (CH=CH₂), 175.03 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₃H₂₄NO₂: 226.1807; found: 226.1800.

rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-(hex-5-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*cis*-69ga)**cis*-69ga**

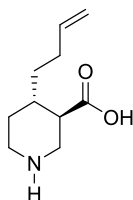
According to GP 8: *rac*-(3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate ***cis*-67ga** (201 mg, 0.65 mmol) in CH₂Cl₂ (2.6 mL), TFA (741 mg, 6.5 mmol) at 0 °C for 150 minutes. Flash chromatography over silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH 250:1 + 0.3 % NEt₃) delivered 108 mg, 79.4 % of ***cis*-69ga**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3331, 3075, 2928, 2855, 2360, 2342, 1726, 1640, 1436, 1386, 1196, 1164, 996, 909, 838, 796, 757, 667 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.20–1.39 (m, 6 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂), 1.39–1.48 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.48–1.61 (m, 1 H, N-CH₂CH₂), 1.65–1.77 (m, 1 H, N-CH₂CHCH), 1.98–2.05 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.06 (s, 1 H, NH), 2.49–2.59 (m, 2 H, N-CH₂CHCH), 2.74 (dd, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH), 2.98 (dt, J = 13.2/3.9 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH₂), 3.12 (dd, J = 13.4/3.6 Hz, 1 H, N-CH_{2eq}CH), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 4.91 (ddt, J = 10.2/2.2/1.2 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH_C), 4.97 (dq, J = 17.1/1.6 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH_E), 5.80 (ddt, J = 16.9/10.2/6.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 26.81 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.39 (N-CH₂CH₂), 29.49 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 33.59 (N-CH₂CHCHCH₂), 34.21 (CH₂CH₂CH₂CH₂), 37.88 (N-CH₂CHCH), 44.35 (N-CH₂CH), 46.02 (N-CH₂CH₂), 48.30 (N-CH₂CH), 51.47 (OCH₃), 114.48 (CH=CH₂), 139.67 (CH=CH₂), 175.01 (COOCH₃) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₃H₂₄NO₂: 226.1807; found: 226.1800.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-Butylpiperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70aa)**trans*-70aa**

According to GP 11: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-butylpiperidine-3-carboxylate ***trans*-69aa** (47.8 mg, 0.24 mmol), Ba(OH)₂•8H₂O (303 mg, 0.96 mmol) in MeOH/ H₂O (1.6 mL) stirred for 23 h at 45 °C. Lyophilization gave 40 mg, 90.0% of ***trans*-70aa**.

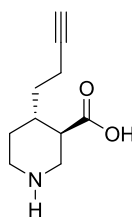
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3427, 2958, 2931, 2860, 2514, 2345, 1675, 1631, 1577, 1403, 1204, 1181, 1134, 1044, 933, 869, 836, 800, 764, 722, 683, 621, 541 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 0.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH₃), 1.12–1.36 (m, 6 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂, N-CH₂CH_{2ax}), 1.36–1.47 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.60–1.77 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.01 (dq, *J* = 14.5/3.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.27 (td, *J* = 11.3/3.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 2.86–3.01 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CH), 3.31–3.44 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 13.31 (CH₃), 22.07 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 26.41 (N-CH₂CH₂), 27.65 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 32.52 (N-CH₂CHCHCH₂), 36.03 (N-CH₂CHCH), 43.97 (N-CH₂CH₂), 45.85 (N-CH₂CH), 49.51 (N-CH₂CH), 179.73 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₀H₂₀NO₂: 186.1494; found: 186.1488.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-(But-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70ea)**trans*-70ea**

According to GP 11: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate ***trans*-69ea** (59.2 mg, 0.30 mmol), Ba(OH)₂•8H₂O (379 mg, 1.20 mmol) in MeOH/ H₂O (2.5 mL) stirred for 26 h at 45 °C. Lyophilization gave 50.3 mg, 91.3% of ***trans*-70ea**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3421, 3075, 2977, 2921, 2853, 2696, 2513, 1581, 1441, 1383, 1258, 1204, 1164, 1080, 1052, 995, 908, 868, 808, 755, 730, 682, 636, 577, 536, 474 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ = 1.19–1.29 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.29–1.39 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 1.45–1.57 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.64–1.77 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 1.91–2.05 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 2.06–2.17 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (ddd, J = 11.7/10.6/3.9 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ox}}\text{CH}$), 2.87–2.98 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}$), 3.30–3.42 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}$), 4.89–4.96 (m, 1 H, CH=CH_2), 5.00 (dq, J = 17.3/1.6 Hz, 1 H, CH=CH_2), 5.79 (ddt, J = 17.2/10.2/6.6 Hz, 1 H, CH=CH_2). ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ = 26.30 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 29.80 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 32.08 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 35.58 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 43.89 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 45.86 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 49.52 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 114.77 (CH=CH_2), 139.13 (CH=CH_2), 179.58 ($\text{N-CH}_2\text{CHCOOH}$) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 184.1338; found: 184.1331.

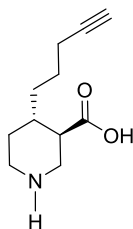
***rac*-(3*R*,4*S*)-4-(But-3-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70ba)**



***trans*-70ba**

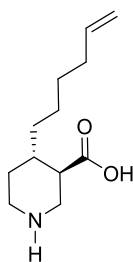
According to GP 11: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(but-3-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate ***trans*-69ba** (58.6 mg, 0.30 mmol), $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (379 mg, 1.20 mmol) in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mL) stirred for 26 h at 45 °C. Lyophilization gave 49 mg, 90.1% of ***trans*-70ba**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3423, 3292, 2944, 2858, 2517, 2115, 1632, 1581, 1445, 1384, 1195, 1160, 1126, 1079, 1030, 989, 959, 931, 835, 727, 679, 639, 571, 531 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ = 1.28–1.42 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.59–1.70 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 1.80–1.93 (m, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCH}_{\text{ax}}$), 2.03 (dq, J = 14.4/3.3 Hz, 1 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.16–2.32 (m, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_{\text{ox}}\text{CH}$), 2.89–3.00 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}$), 3.32–3.43 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{N-CH}_2\text{CH}$). ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ = 14.84 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 25.95 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 31.55 ($\text{N-CH}_2\text{CHCHCH}_2$), 35.24 ($\text{N-CH}_2\text{CHCH}$), 43.73 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 45.75 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 49.20 ($\text{N-CH}_2\text{CH}$), 69.63 (CCH), 85.05 (CCH), 179.19 ($\text{N-CH}_2\text{CHCOOH}$) ppm. HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 182.1181; found: 182.1175.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-(Pent-4-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70ca)**trans*-70ca**

According to GP 11: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(pent-4-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate ***trans*-69ca** (50.2 mg, 0.24 mmol), Ba(OH)₂•8H₂O (303 mg, 1.20 mmol) in MeOH/ H₂O (2.5 mL) stirred for 23 h at 45 °C. Lyophilization gave 44 mg, 93.9% of ***trans*-70ca**.

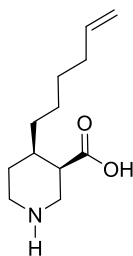
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3428, 3291, 3215, 2942, 2857, 2695, 2515, 2115, 1634, 1575, 1442, 1399, 1179, 1126, 1079, 1012, 969, 928, 868, 835, 804, 762, 722, 680, 638, 592, 552, 536, 521, 474 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 0.82 (qd, *J* = 12.8/4.2 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 0.94–1.05 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.16–1.28 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂), 1.30–1.44 (m, 2 H, N-CH₂CHCH_{ax}, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 11.55 (dq, *J* = 13.3/2.6 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 1.79 (td, *J* = 11.2/3.9 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{ax}CH), 1.88–2.04 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 2.22–2.33 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CH), 2.71–2.85 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CH). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 15.52 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 22.42 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 27.84 (N-CH₂CH₂), 31.32 (N-CH₂CHCHCH₂), 35.11 (N-CH₂CHCH), 42.95 (N-CH₂CH₂), 46.36 (N-CH₂CH), 51.56 (N-CH₂CH), 64.36 (CCH), 83.70 (CCH), 181.24 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI): [M+H]⁺ calcd. for C₁₁H₁₈NO₂: 196.1338; found: 196.1332.

rac*-(3*R*,4*S*)-4-(Hex-5-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*trans*-70ga)**trans*-70ga**

According to GP 11: *rac*-(3*R*,4*S*)-Methyl 4-(hex-5-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate **trans-69ga** (67.6 mg, 0.30 mmol), Ba(OH)₂•8H₂O (379 mg, 1.20 mmol) in MeOH/ H₂O (2.5 mL) stirred for 26 h at 45 °C. Lyophilization gave 57.6 mg, 91.0 % of **trans-70ga**.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3430, 3076, 2977, 2927, 2854, 2512, 2346, 1630, 1577, 1460, 1441, 1382, 1341, 1240, 1167, 1084, 992, 909, 855, 832, 806, 765, 731, 672, 582, 537 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ = 1.05 (qd, *J* = 12.8/4.1 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2ax}), 1.11–1.21 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.23–1.32 (m, 1 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 1.32–1.47 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 1.59 (q, *J* = 11.3 Hz, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 1.82 (dq, *J* = 13.7/3.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{2eq}), 2.00–2.14 (m, 3 H, N-CH₂CHCH, N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 2.49–2.59 (m, 2 H, N-CH₂CH₂, N-CH₂CH), 3.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, N-CH₂CH₂), 3.06 (dd, *J* = 12.4/3.6 Hz, 1 H, N-CH₂CH), 4.96–5.03 (m, 1 H, CH=CH_{2c}), 5.07 (dq, *J* = 17.3/1.6 Hz, 1 H, CH=CH_{2e}), 5.93 (ddt, *J* = 17.0/10.2/6.7 Hz, 1 H, CH=CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ = 26.33 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂), 29.71 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂), 31.49 (N-CH₂CH₂), 34.50 (N-CH₂CH₂), 35.45 (N-CH₂CHCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 39.08 (N-CH₂CHCHCH₂), 46.71 (N-CH₂CHCH), 50.02 (N-CH₂CH₂), 55.38 (N-CH₂CH), 115.48 (CH=CH₂), 141.77 (CH=CH₂), 185.05 (N-CH₂CHCOOH) ppm. HRMS (ESI) [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₂₂NO₂: 212.1651; found: 212.1644.

***rac*-(3*R*,4*R*)-4-(Hex-5-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*cis*-70ga)**



***cis*-70ga**

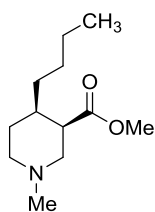
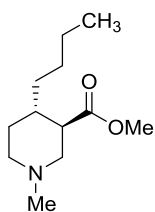
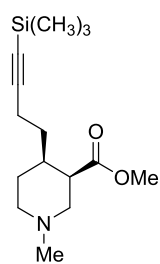
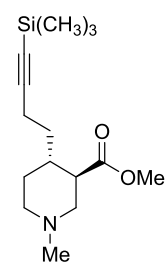
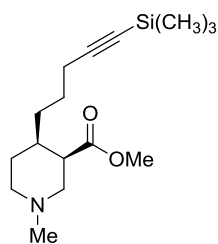
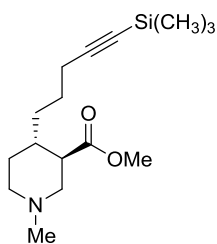
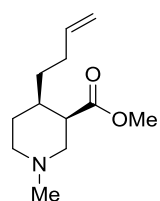
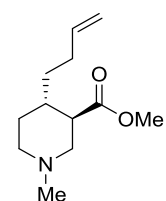
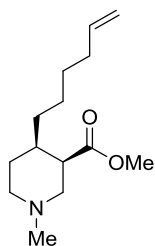
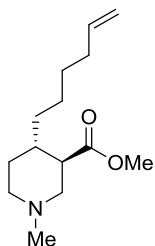
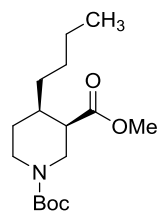
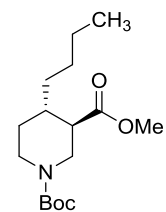
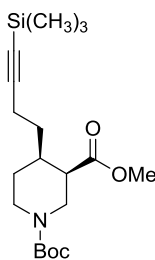
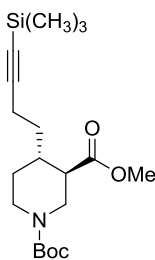
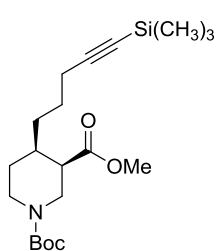
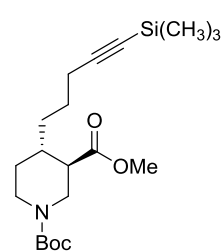
According to GP 11: *rac*-(3*R*,4*R*)-Methyl 4-(hex-5-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate **cis-69ga** (67.6 mg, 0.30 mmol), Ba(OH)₂•8H₂O (379 mg, 1.20 mmol) in MeOH/ H₂O (2.5 mL) stirred for 26 h at 45 °C. Lyophilization gave 57.6 mg, 91.0 % of **cis-70ga**.

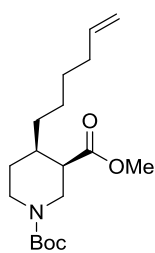
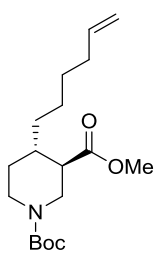
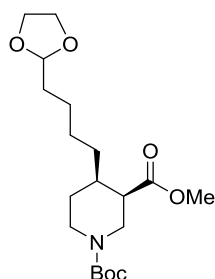
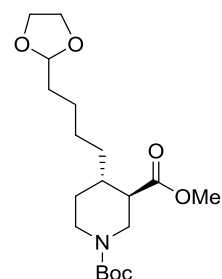
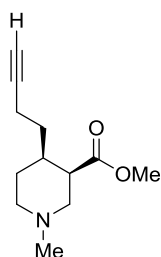
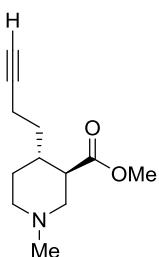
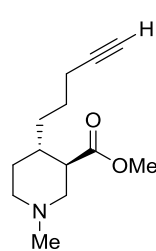
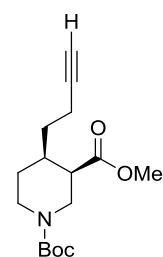
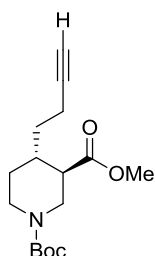
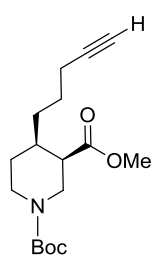
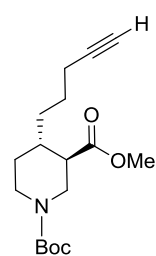
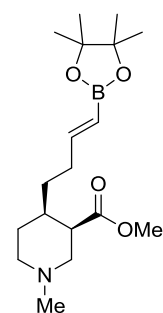
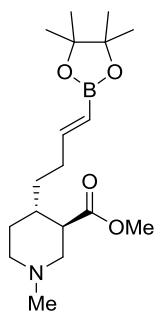
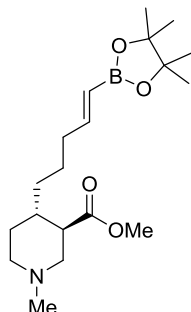
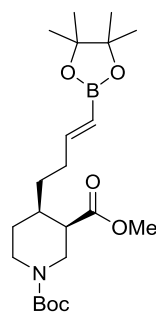
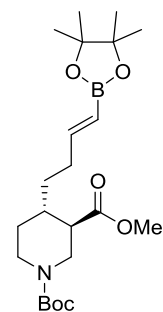
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3433, 3077, 2975, 2928, 2856, 1638, 1587, 1438, 1388, 1308, 1230, 1091, 1045, 992, 907, 867, 842, 781, 700, 545, 470 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, Deuterium Oxide): δ = 1.22–1.30 (m, 2 H, N-CH₂CHCHCH₂), 1.30–1.41 (m, 4 H, N-CH₂CHCHCH₂CH₂, N-CH₂CH₂), 1.64–1.77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.88–2.00 (m, 1 H, N-CH₂CHCH_{ax}), 2.02 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.58 (dt, *J* = 6.8/4.0 Hz, 1 H, N-CH₂CH_{eq}CH), 2.85 (ddd, *J* = 12.6/7.9/4.5 Hz, 1 H, N-CH_{2ax}CH₂), 2.94 (dd, *J* = 12.8/3.6 Hz, 1 H, N-

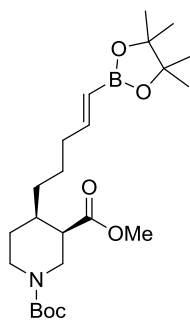
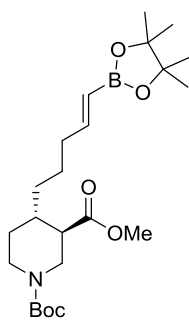
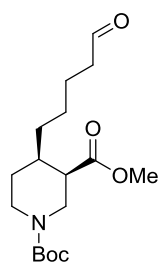
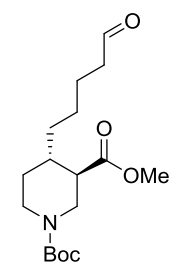
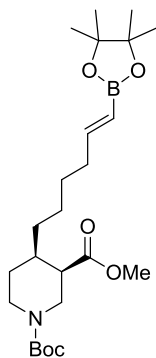
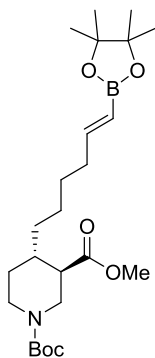
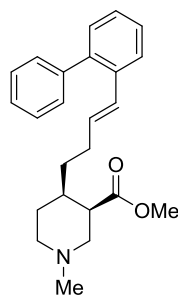
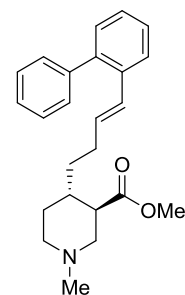
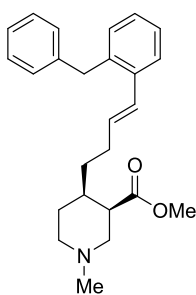
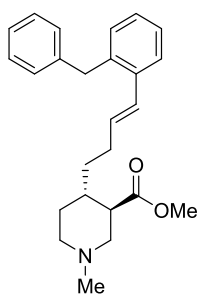
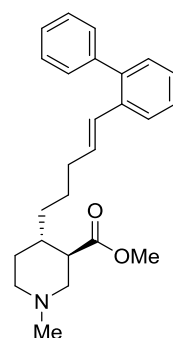
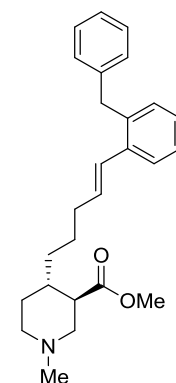
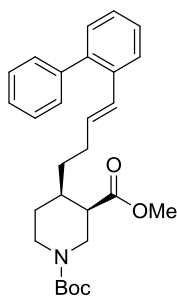
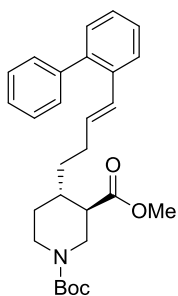
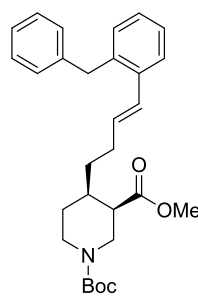
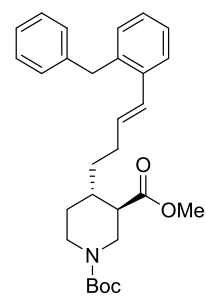
$CH_{2ax}CH$), 3.05–3.18 (m, 2 H, N- $CH_{2eq}CH$, N- $CH_{2eq}CH_2$), 4.90–4.96 (m, 1 H, $CH=CH_C$), 4.97–5.05 (m, 1 H, $CH=CH_E$), 5.87 (ddt, $J = 17.0/10.3/6.7$ Hz, 1 H, $CH=CH_2$). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) $\delta = 25.82$ ($CH_2CH_2CH_2CH_2$), 25.99 (N- CH_2CH_2), 28.19 (N- $CH_2CHCHCH_2CH_2$), 29.92 (N- $CH_2CHCHCH_2$), 33.13 ($CH_2CH_2CH_2CH_2$), 34.61 (N- CH_2CHCH), 42.16 (N- CH_2CH_2), 44.76 (N- CH_2CH), 45.04 (N- CH_2CH), 114.23 ($CH=CH_2$), 140.37 ($CH=CH_2$), 181.23 (COOH) ppm. HRMS (ESI): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{12}H_{22}NO_2$: 212.1651; found: 212.1645.

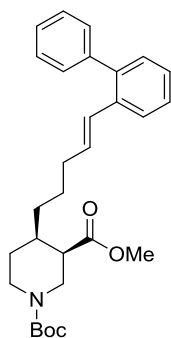
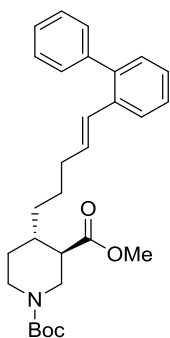
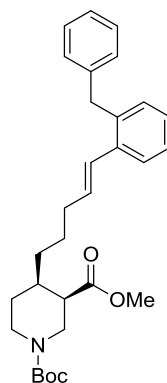
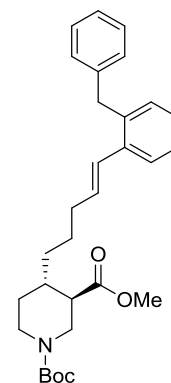
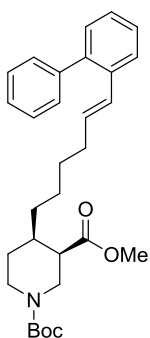
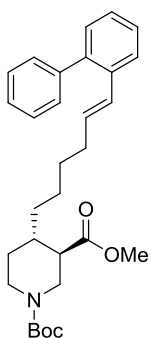
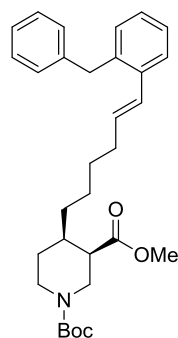
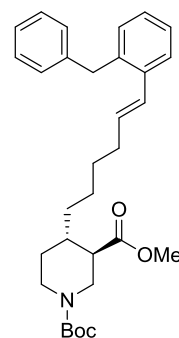
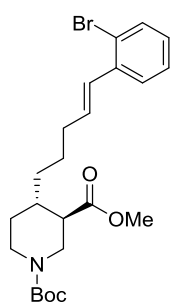
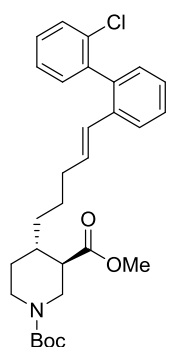
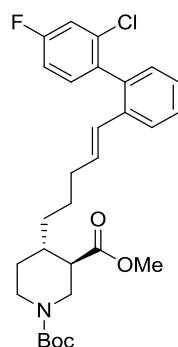
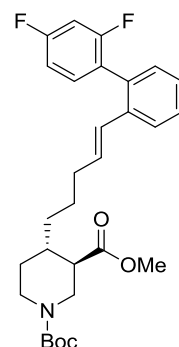
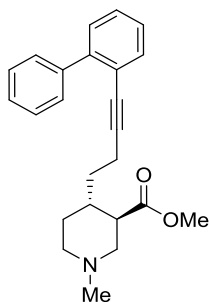
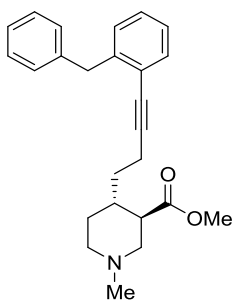
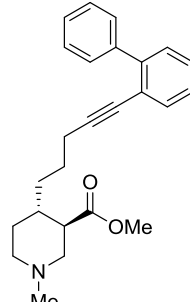
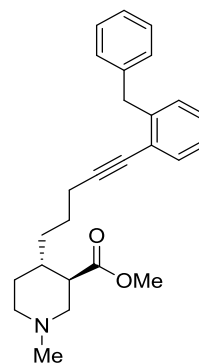
7 Formelverzeichnis

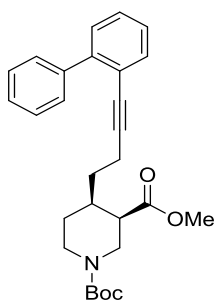
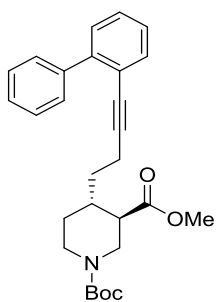
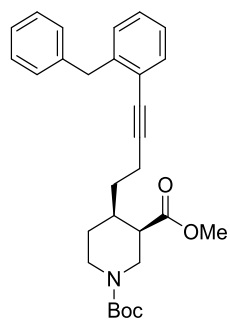
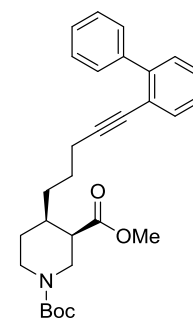
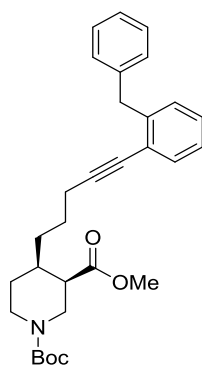
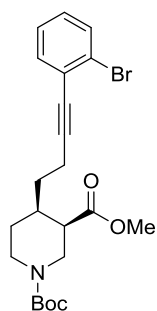
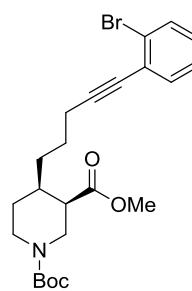
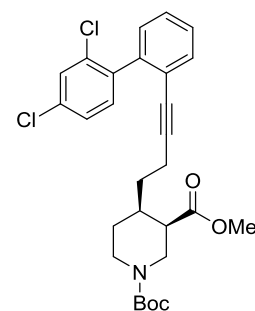
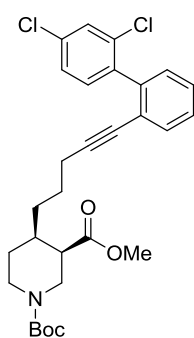
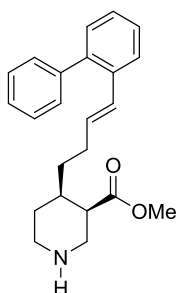
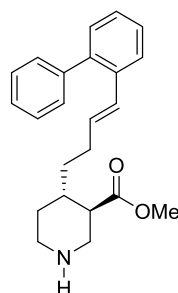
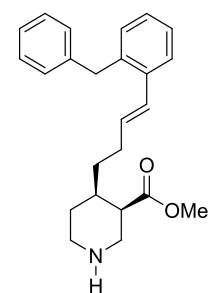
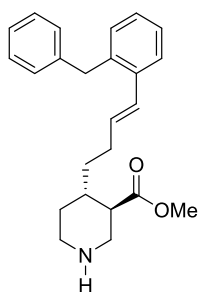
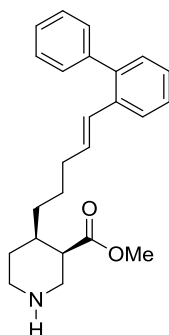
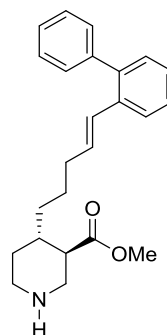
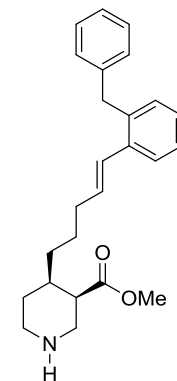
Im vorliegenden Formelverzeichnis sind alle Strukturformeln für die im Rahmen dieser Arbeit erstmals oder auf neuem Wege synthetisierten Verbindungen aufgeführt. Die Zahlen geben die Seiten an, auf denen die Verbindung zum ersten Mal beschrieben werden. Die kursiven Zahlen verweisen auf die entsprechende Synthesevorschrift im Experimententeil.

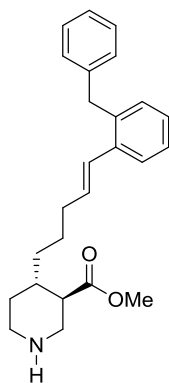
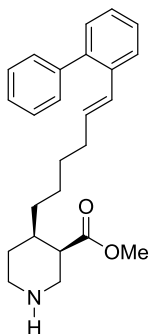
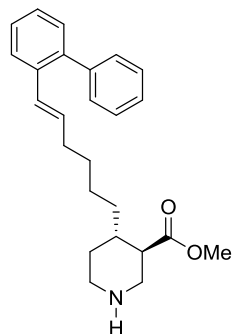
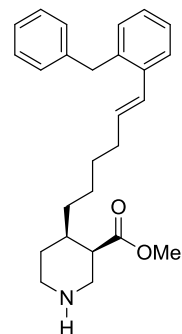
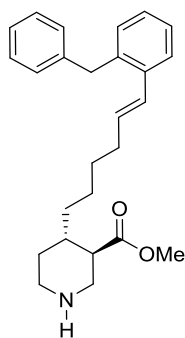
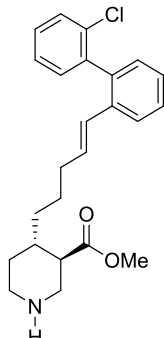
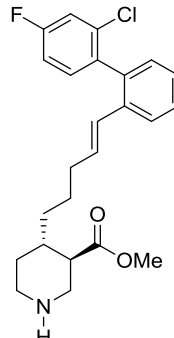
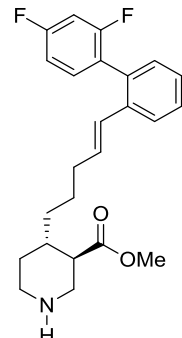
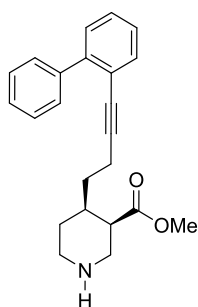
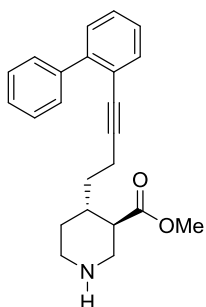
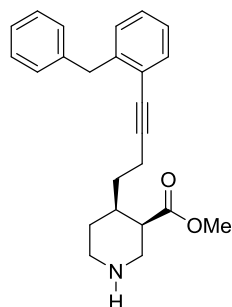
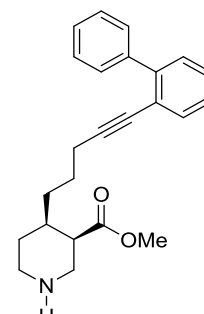
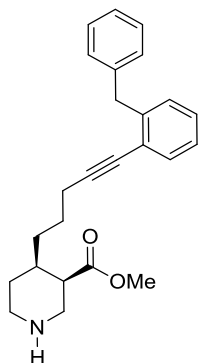
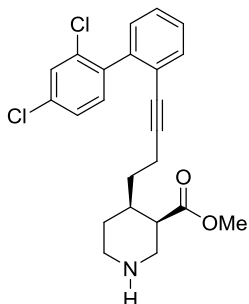
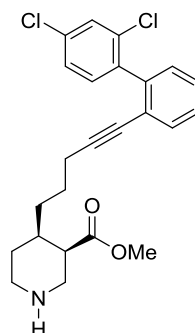
**cis-66aa** 37/168**trans-66aa** 37/168**cis-66bb** 41/169**trans-66bb** 41/170**cis-66cb** 47/171**trans-66cb** 47/171**cis-66ea** 47/172**trans-66ea** 47/173**cis-66ga** 47/174**trans-66ga** 47/174**cis-67aa** 59/175**trans-67aa** 59/176**cis-67bb** 59/177**trans-67bb** 31/177**cis-67cb** 61/178**trans-67cb** 61/179

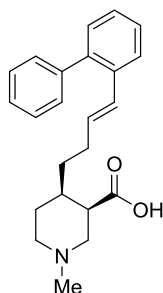
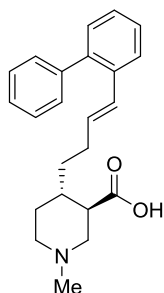
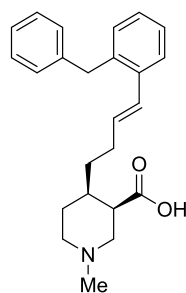
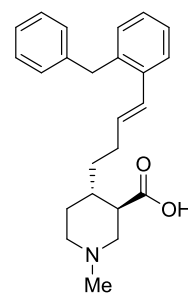
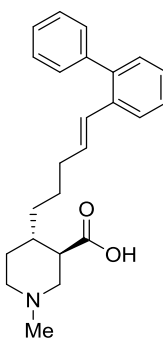
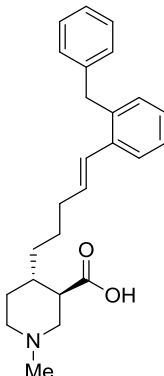
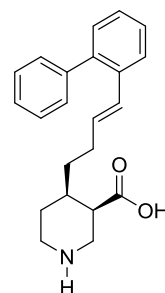
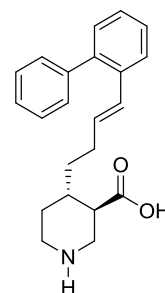
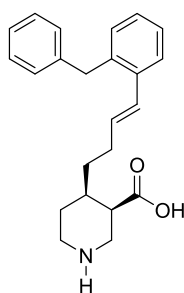
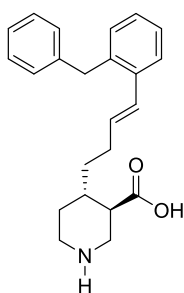
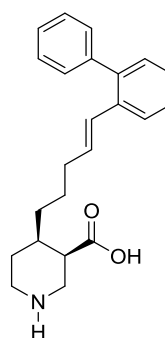
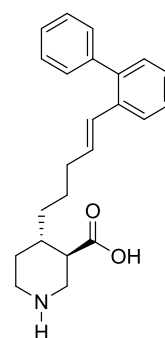
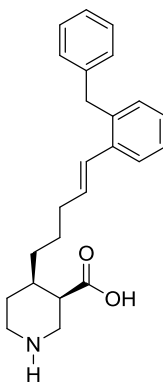
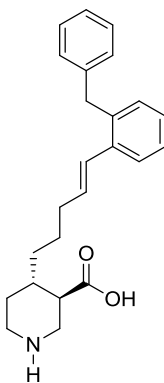
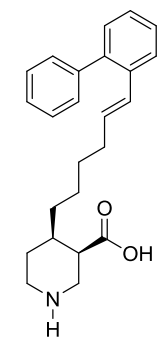
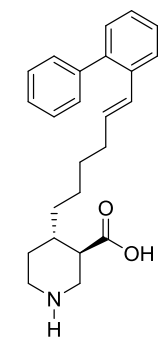
**cis-67ga** 61/180**trans-67ga** 61/180**cis-67ae** 63/181**trans-67ae** 63/182**cis-66ba** 74/183**trans-66ba** 74/184**trans-66ca** 74/184**cis-67ba** 78/185**trans-67ba** 31/186**cis-67ca** 78/187**trans-67ca** 78/187**cis-66ec** 75/188**trans-66ec** 75/189**trans-66fc** 76/190**cis-67ec** 81/191**trans-67ec** 31/192

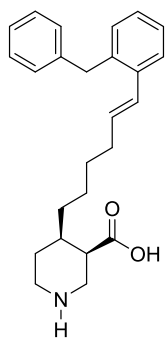
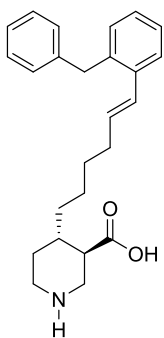
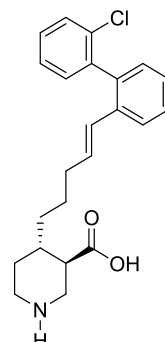
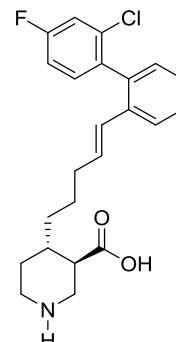
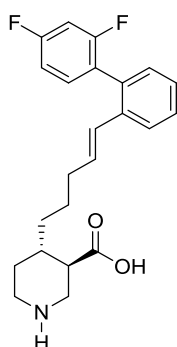
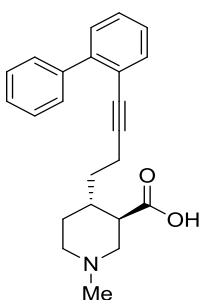
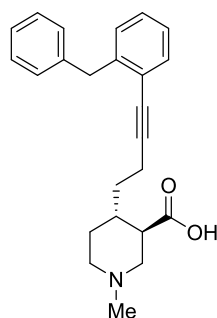
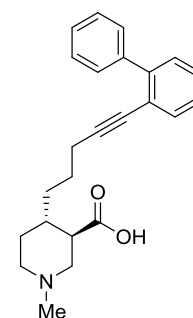
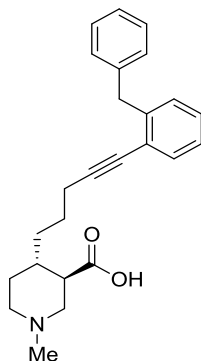
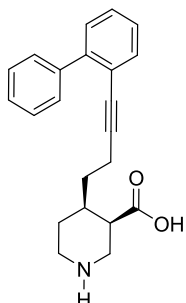
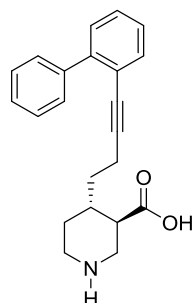
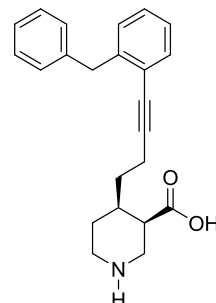
**cis-67fc** 81/193**trans-67fc** 81/194**cis-67af** 70/195**trans-67af** 71/196**cis-67gc** 72/197**trans-67gc** 72/198**cis-66eg** 88/199**trans-66eg** 87/200**cis-66eh** 87/201**trans-66eh** 87/202**trans-66fg** 87/203**trans-66fh** 87/204**cis-67eg** 89/205**trans-67eg** 95/206**cis-67eh** 89/207**trans-67eh** 95/208

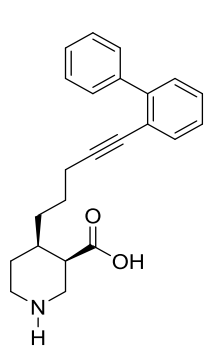
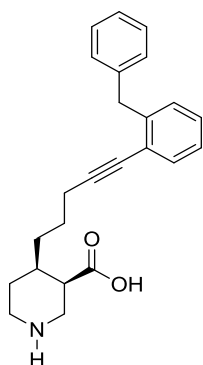
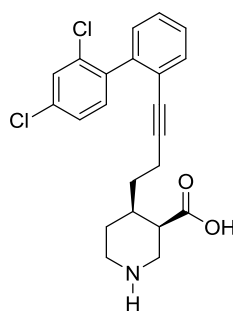
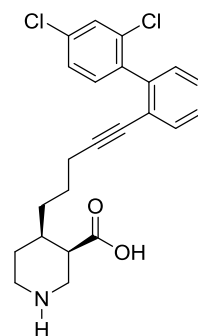
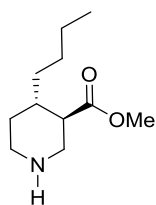
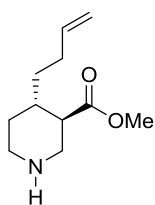
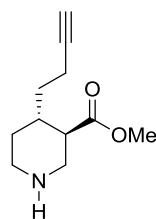
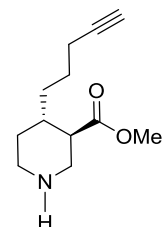
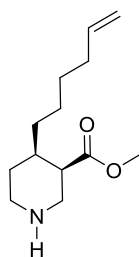
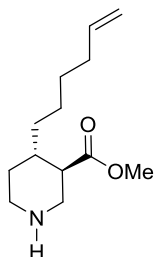
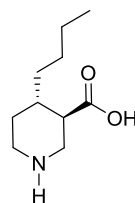
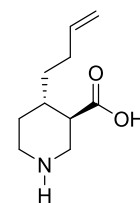
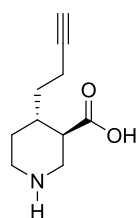
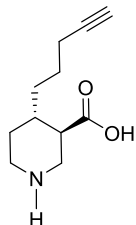
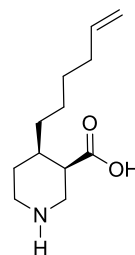
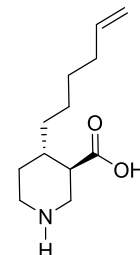
**cis-67fg** 89/209**trans-67fg** 95/210**cis-67fh** 89/211**trans-67fh** 95/212**cis-67gg** 93/214**trans-67gg** 93/215**cis-67gh** 91/216**trans-67gh** 93/217**trans-67fi** 96/218**trans-67fj** 97/219**trans-67fk** 97/220**trans-67fl** 97/221**trans-66bg** 101/223**trans-66bh** 102/224**trans-66cg** 102/225**trans-66ch** 102/226

**cis-67bg** 104/227**trans-67bg** 104/228**cis-67bh** 104/229**cis-67cg** 104/230**cis-67ch** 104/231**cis-67bi** 105/232**cis-67ci** 105/233**cis-67bm** 106/234**cis-67cm** 106/235**cis-69eg** 108/236**trans-69eg** 108/237**cis-69eh** 108/238**trans-69eh** 108/239**cis-69fg** 108/240**trans-69fg** 108/241**cis-69fh** 108/242

***trans*-69fh** 108/243***cis*-69gg** 108/244***trans*-69gg** 108/245***cis*-69gh** 117/246***trans*-69gh** 136/247***trans*-69fj** 109/248***trans*-69jk** 109/249***trans*-69fl** 109/250***cis*-69bg** 112/251***trans*-69bg** 112/252***cis*-69bh** 112/253***cis*-69cg** 112/254***cis*-69ch** 112/255***cis*-69bm** 112/256***cis*-69cm** 112/257

**cis-134eg** 113/258**trans-134eg** 113/259**cis-134eh** 113/260**trans-134eh** 113/261**trans-134fg** 113/262**trans-134fh** 113/263**cis-70eg** 115/264**trans-70eg** 116/265**cis-70eh** 116/266**trans-70eh** 116/267**cis-70fg** 116/268**trans-70fg** 115/269**cis-70fh**, 116/270**trans-70fh**, 115/271**cis-70gg**, 117/272**trans-70gg**, 117/273

**cis-70gh** 117/274**trans-70gh** 115/275**trans-70fj** 117/276**trans-70fk** 117/277**trans-70fl** 117/278**trans-134bg** 118/279**trans-134bh** 119/280**trans-134cg** 119/281**trans-134ch** 118/282**cis-70bg** 120/283**trans-70bg** 120/284**cis-70bh** 121/285

**cis-70cg** 121/286**cis-70ch** 121/287**cis-70bm** 121/288**cis-70cm** 120/289**trans-69aa** 121/290**trans-69ea** 123/290**trans-69ba** 122/291**trans-69ca** 122/292**cis-69ga** 124/294**trans-69ga** 123/293**trans-70aa** 122/295**trans-70ea** 123/295**trans-70ba** 122/296**trans-70ca** 122/297**cis-70ga** 124/298**trans-70ga** 123/297

8 Abkürzungsverzeichnis

THF	Tetrahydrofuran
Et ₂ O	Diethylether
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
CI	Chemical Ionisation
EI	Electron Impact
ESI	Elektrospray-Ionisation
mL	Milliliter
h	Stunde / hour
min	Minuten / minutes
RT	Raumtemperatur / room temperature
equiv	equivalent
Äquiv.	Äquivalente
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
M	Konzentration in mol / L
TMS	Trimethylsilyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
brine	gesättigte Natriumchlorid Lösung
NEt ₃	Triethylamin
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
Al ₂ O ₃	Aluminiumoxid
H ₂ O	Wasser
sat.	saturated
dba	Dibenzylidene acetone
CHCl ₃	Chloroform
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Dppf	Diphenylphosphinoferrocene
TFA	Trifluoressigsäure
Boc	Benzyloxycarbonyl
MeOH	Methanol
<i>rac</i>	racemisch

<i>n</i>	unverzweigt
IR	Infrarotspektrum
NMR	nuclear magnetic resonance / Kernresonanzspektroskopie
DMSO	Dimethylsulfoxid
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
m	Multiplett
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
ax	axial
äq	äquatorial
Hz	Hertz
qd	Quartett vom Dublett
t	Triplett
MHz	Megahertz
<i>J</i>	Kupplungskonstante
δ	Chemische Verschiebung
calcd.	calculated
dq	Dublett vom Quartett
dt	Dublett vom Triplett
ddt	Dublett vom Dublett vom Triplett
td	Triplett vom Dublett
s	Singulett
<i>m/z</i>	Masse/ Ladung
ppm	Parts per million
TMSCl	Chlorotrimethylsilan
Cp ₂ ZrHCl	Biscyclopentadienylzirconiumhydrochloride
EtOAc	Ethylacetat
Ph	Phenyl
Bn	Benzyl
R	Rest
LM	Lösungsmittel
RM	Metallorganyl

HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Temp	Temperatur
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
n	Anzahl der Methylengruppen
Konfig	Konfiguration
ca	circa

9 Literaturverzeichnis

- [1] J. R. Proudfoot, in *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3 ed. (Ed.: C. G. Wermuth), Academic Press, London, **2008**, pp. 144-158.
- [2] G. Klebe, in *Wirkstoffdesign*, 2 ed., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2009**, pp. 113-124.
- [3] D. T. Moustakas, in *Computational and Structural Approaches to Drug Discovery* (Ed.: R. M. S. a. J. Finer-Moore), Royal Society of Chemistry, **2008**, pp. 155-180.
- [4] I. Pettersson, T. Balle, T. Liljefors, in *Textbook of Drug Design and Discovery, Vol. 4* (Eds.: P. Krogsgaard-Larsen, K. Stromgaard, U. Madsen), CRC Press, Boca Raton, **2010**, pp. 43-57.
- [5] S. R. Kleppner, A. J. Tobin, *Expert. Opin. Ther. Targets* **2001**, 5, 219-239.
- [6] F. C. Roth, A. Draguhn, *Neural. Plast.* **2012**, 2012, 805830.
- [7] A. C. Foster, J. A. Kemp, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, 6, 7-17.
- [8] R. W. Olson, in *Neuropsychopharmacology: The fifth Generation of Progress* (Ed.: K. L. Davis), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2002**, pp. 159-168.
- [9] V. Eulenburg, J. Gomez, *Brain. Res. Rev.* **2010**, 63, 103-112.
- [10] N. H. Chen, M. E. Reith, M. W. Quick, *Pflugers Arch.* **2004**, 447, 519-531.
- [11] X. T. Jin, J. F. Pare, Y. Smith, *Eur. J. Neurosci.* **2011**, 33, 1504-1518.
- [12] L. K. Bak, A. Schousboe, H. S. Waagepetersen, *J. Neurochem.* **2006**, 98, 641-653.
- [13] H. F. Bradford, *Prog. Neurobiol.* **1995**, 47, 477-511.
- [14] K. Ishiwari, S. Mingote, M. Correa, J. T. Trevitt, B. B. Carlson, J. D. Salamone, *J. Neurosci. Meth.* **2004**, 140, 39-46.
- [15] D. Zadori, A. Geisz, E. Vamos, L. Vecsei, P. Klivenyi, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, 94, 148-153.
- [16] P. Zwanzger, R. Rupprecht, *J. Psychiatry. Neurosci.* **2005**, 30, 167-175.
- [17] A. V. Kalueff, D. J. Nutt, *Depress. Anxiety* **2007**, 24, 495-517.
- [18] K. L. Lancot, N. Herrmann, P. Mazzotta, L. R. Khan, N. Ingber, *Can. J. Psychiatry* **2004**, 49, 439-453.
- [19] M. A. Daemen, G. Hoogland, J. M. Cijntje, G. H. Spincemaille, *Neurosci. Lett.* **2008**, 444, 112-115.
- [20] D. J. Nutt, A. L. Malizia, *Br. J. Psychiatry* **2001**, 179, 390-396.
- [21] K. E. McCarron, S. J. Enna, *Neurochem. Res.* **2014**.
- [22] A. S. Kristensen, J. Andersen, T. N. Jorgensen, L. Sorensen, J. Eriksen, C. J. Loland, K. Stromgaard, U. Gether, *Pharmacol. Rev.* **2011**, 63, 585-640.
- [23] S. Broer, U. Gether, *Br. J. Pharmacol.* **2012**, 167, 256-278.

- [24] K. K. Madsen, H. S. White, A. Schousboe, *Pharmacol. Ther.* **2010**, *125*, 394-401.
- [25] Q. R. Liu, B. Lopez-Corcuera, S. Mandiyan, H. Nelson, N. Nelson, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 22802-22808.
- [26] L. A. Borden, *Neurochem. Int.* **1996**, *29*, 335-356.
- [27] Y. Zhou, N. C. Danbolt, *Front. Endocrinol.* **2013**, *4*, 165.
- [28] K. K. Madsen, R. P. Clausen, O. M. Larsson, P. Krogsgaard-Larsen, A. Schousboe, H. S. White, *J. Neurochem.* **2009**, *109 Suppl 1*, 139-144.
- [29] A. Minelli, S. DeBiasi, N. C. Brecha, L. V. Zuccarello, F. Conti, *J. Neurosci.* **1996**, *16*, 6255-6264.
- [30] Y. Zhou, S. Holmseth, R. Hua, A. C. Lehre, A. M. Olofsson, I. Poblete-Naredo, S. A. Kempson, N. C. Danbolt, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **2012**, *302*, F316-328.
- [31] M. Palacin, R. Estevez, J. Bertran, A. Zorzano, *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 969-1054.
- [32] L. A. Borden, K. E. Smith, E. L. Gustafson, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *J. Neurochem.* **1995**, *64*, 977-984.
- [33] H. S. White, W. P. Watson, S. L. Hansen, S. Slough, J. Perregaard, A. Sarup, T. Bolvig, G. Petersen, O. M. Larsson, R. P. Clausen, B. Frolund, E. Falch, P. Krogsgaard-Larsen, A. Schousboe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 866-874.
- [34] Y. Zhou, S. Holmseth, C. Guo, B. Hassel, G. Höfner, H. S. Huitfeldt, K. T. Wanner, N. C. Danbolt, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 35733-35746.
- [35] B. I. Kanner, E. Zomot, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1654-1668.
- [36] J. Guastella, N. Nelson, H. Nelson, L. Czyzyk, S. Keynan, M. C. Miedel, N. Davidson, H. A. Lester, B. I. Kanner, *Science* **1990**, *249*, 1303-1306.
- [37] R. D. Blakely, H. E. Berson, R. T. Fremeau, Jr., M. G. Caron, M. M. Peek, H. K. Prince, C. C. Bradley, *Nature* **1991**, *354*, 66-70.
- [38] T. Pacholczyk, R. D. Blakely, S. G. Amara, *Nature* **1991**, *350*, 350-354.
- [39] J. E. Kilty, D. Lorang, S. G. Amara, *Science* **1991**, *254*, 578-579.
- [40] J.-G. Chen, S. Liu-Chen, G. Rudnick, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 12675-12681.
- [41] A. Yamashita, S. K. Singh, T. Kawate, Y. Jin, E. Gouaux, *Nature* **2005**, *437*, 215-223.
- [42] P. Mitchell, *Nature* **1957**, *180*, 134-136.
- [43] O. Jardetzky, *Nature* **1966**, *211*, 969-970.
- [44] H. Krishnamurthy, E. Gouaux, *Nature* **2012**, *481*, 469-474.
- [45] E. Gouaux, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **2009**, *364*, 149-154.
- [46] H. Yu, S. Y. Noskov, B. Roux, *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20329-20334.
- [47] Mary H. Cheng, I. Bahar, *Biophys. J.* **2013**, *105*, 630-639.
- [48] L. Shi, M. Quick, Y. Zhao, H. Weinstein, J. A. Javitch, *Mol. Cell.* **2008**, *30*, 667-677.

- [49] A. Nyola, N. K. Karpowich, J. Zhen, J. Marden, M. E. Reith, D. N. Wang, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2010**, *20*, 415-422.
- [50] H. Wang, E. Gouaux, *Embo. Rep.* **2012**, *13*, 861-866.
- [51] H. Wang, J. Elferich, E. Gouaux, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2012**, *19*, 212-219.
- [52] S. K. Singh, A. Yamashita, E. Gouaux, *Nature* **2007**, *448*, 952-956.
- [53] Z. Zhou, J. Zhen, N. K. Karpowich, R. M. Goetz, C. J. Law, M. E. Reith, D. N. Wang, *Science* **2007**, *317*, 1390-1393.
- [54] M. Quick, A. M. Winther, L. Shi, P. Nissen, H. Weinstein, J. A. Javitch, *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 5563-5568.
- [55] Z. Zhou, J. Zhen, N. K. Karpowich, C. J. Law, M. E. Reith, D. N. Wang, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 652-657.
- [56] T. Beuming, L. Shi, J. A. Javitch, H. Weinstein, *Mol. Pharm.* **2006**, *70*, 1630-1642.
- [57] T. Wein, K. T. Wanner, *J. Mol. Model.* **2010**, *16*, 155-161.
- [58] S. Skovstrup, O. Taboureau, H. Brauner-Osborne, F. S. Jorgensen, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 986-1000.
- [59] J. T. Plati, A. K. Ingberman, W. Wenner, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 261-265.
- [60] A. P. Kozikowski, G. L. Araldi, J. Boja, W. M. Meil, K. M. Johnson, J. L. Flippen-Anderson, C. George, E. Saiah, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1962-1969.
- [61] M. D. Petersen, S. V. Boye, E. H. Nielsen, J. Willumsen, S. Sinning, O. Wiborg, M. Bols, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4159-4174.
- [62] T. Yoshizumi, H. Takahashi, H. Miyazoe, Y. Sugimoto, T. Tsujita, T. Kato, H. Ito, H. Kawamoto, M. Hirayama, D. Ichikawa, T. Azuma-Kanoh, S. Ozaki, Y. Shibata, T. Tani, M. Chiba, Y. Ishii, S. Okuda, K. Tadano, T. Fukuroda, O. Okamoto, H. Ohta, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4021-4029.
- [63] K. S. Shih, C. W. Liu, Y. J. Hsieh, S. F. Chen, H. Ku, L. T. Liu, Y. C. Lin, H. L. Huang, C. L. J. Wang, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2439-2444.
- [64] O. Corminboeuf, O. Bezençon, L. Remeň, C. Grisostomi, S. Richard-Bildstein, D. Bur, L. Prade, P. Strickner, P. Hess, W. Fischli, B. Steiner, A. Treiber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6291-6296.
- [65] A. Schousboe, P. Thorbek, L. Hertz, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Neurochem.* **1979**, *33*, 181-189.
- [66] P. Krogsgaard-Larsen, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1377-1383.
- [67] F. E. Ali, W. E. Bondinell*, P. A. Dandridge, J. S. Frazee, E. Garvey, G. R. Girard, C. Kaiser, T. W. Ku, J. J. Lafferty*, G. I. Moonsammy, H. J. Oh, J. A. Rush, P. E. Setler, O. D. Stringer, J. W. Venslavsky, B. W. Volpe, L. M. Yunger, C. L. Zirkle, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 653-660.
- [68] C. Braestrup, E. B. Nielsen, U. Sonnewald, L. J. Knutsen, K. E. Andersen, J. A. Jansen, K. Frederiksen, P. H. Andersen, A. Mortensen, P. D. Suzdak, *J. Neurochem.* **1990**, *54*, 639-647.
- [69] P. D. Suzdak, K. Frederiksen, K. E. Andersen, P. O. Sorensen, L. J. S. Knutsen, E. B. Nielsen, *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *223*, 189-198.

- [70] K. N. Andersen*, J. L. Sorensen, P. O. Huusfeldt, L. Knutsen, J. Lau, B. F. Lundt, H. Petersen, P. D. Suzdak, M. Swedberg, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4281-4291.
- [71] K. E. Andersen*, J. Lau, B. F. Lundt, H. Petersen, P. O. Huusfeldt, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2773-2785.
- [72] C. Thomsen, P. O. Sorensen, J. Egebjerg, *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *120*, 983-985.
- [73] R. P. Clausen, E. K. Moltzen, J. Perregaard, S. M. Lenz, C. Sanchez, E. Falch, B. Frolund, T. Bolvig, A. Sarup, O. M. Larsson, A. Schousboe, P. Krosgaard-Larsen, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 895-908.
- [74] H. S. White, A. Sarup, T. Bolvig, A. S. Kristensen, G. Petersen, N. Nelson, D. S. Pickering, O. M. Larsson, B. Frolund, P. Krosgaard-Larsen, A. Schousboe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *302*, 636-644.
- [75] A. Kragler, G. Höfner, K. T. Wanner, *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *519*, 43-47.
- [76] S. Hack, B. Wörlein, G. Höfner, J. Pabel, K. T. Wanner, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1483-1498.
- [77] T. G. M. Dhar*, L. A. Borden, S. Tyagarajan, K. E. Smith, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2334-2342.
- [78] J. Pabel, M. Faust, C. Prehn, B. Wörlein, L. Allmendinger, G. Höfner, K. T. Wanner, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1245-1255.
- [79] E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, in *Organic Reactions*, Vol. 10 (Ed.: R. Adams), John Wiley & Sons, New York, **1959**, pp. 179-560.
- [80] M. B. Smith, J. March, in *March's Advanced Organic Chemistry*, Vol. 6, John Wiley and Sons, New Jersey, **2007**, pp. 1007-1010.
- [81] T. Tokoroyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009-2016.
- [82] D. A. Oare, C. H. Heathcock, in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 19 (Eds.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), John Wiley & Sons, USA, **1989**, pp. 227-407.
- [83] D. A. Oare, C. H. Heathcock, in *Topics In Stereochemistry*, Vol. 20 (Eds.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), John Wiley & Sons, **1991**, pp. 87-169.
- [84] P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis* Pergamon, Oxford, **1992**.
- [85] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, in *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2006**, pp. 227-242.
- [86] K. Yamada, K. Tomioka, in *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), John Wiley & Sons, West Sussex, England, **2004**, pp. 901-939.
- [87] H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130-7178.
- [88] C. Grison, in *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Vol. 2 (Ed.: I. M. Zvi Rappoport), John Wiley & Sons, West Sussex, England, **2008**, pp. 437-509.
- [89] P. Knochel, A. Gavryushin, K. Brade, in *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Vol. 2 (Ed.: I. M. Zvi Rappoport), John Wiley & Sons, West Sussex, England, **2008**, pp. 511-593.
- [90] S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824-2852.

- [91] M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.
- [92] H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630-1634.
- [93] H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128-3141.
- [94] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005-5038.
- [95] S. H. Bertz, G. Dabbagh, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 425-434.
- [96] Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 947-959.
- [97] Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 119-126.
- [98] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771.
- [99] R. J. K. Taylor, *Organocopper Reagents A Practical Approach*, Oxford University Press, New York, **1994**.
- [100] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 186-204.
- [101] E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210-7211.
- [102] N. Krause, *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**.
- [103] E. Nakamura, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8941-8942.
- [104] S. H. Bertz, R. A. Hardin, M. D. Murphy, C. A. Ogle, J. D. Richter, A. A. Thomas, *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 2681-2685.
- [105] N. Yoshikai, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339-2372.
- [106] M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4697-4706.
- [107] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672-7674.
- [108] S. H. Bertz, K. Nilsson, Ö. Davidsson, J. P. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 314-317.
- [109] S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4031-4032.
- [110] H. Huang, K. Alvarez, Q. Lui, T. M. Barnhart, J. P. Snyder, J. E. Penner-Hahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8808-8816.
- [111] T. L. Stemmler, T. M. Barnhart, J. E. Penner-Hahn, C. E. Tucker, P. Knochel, M. Boehme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12489-12497.
- [112] C. M. P. Kronenburg, J. T. B. H. Jastrzebski, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9688-9689.
- [113] G. Boche, F. Bosold, M. Marsch, K. Harms, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1684-1686.
- [114] S. H. Bertz, G. Miao, M. Eriksson, *Chem. Commun.* **1996**, 815-816.
- [115] N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 79-81.
- [116] B. H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 127-130.
- [117] B. H. Lipshutz, E. L. Elsworth, T. J. Siahaan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1351-1358.
- [118] Y. Horiguchi, M. Komatsu, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7087-7090.

- [119] Y. Horiguchi, S. Matsuzawa, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4025-4028.
- [120] A. Alexakis, J. Berlan, Y. Besace, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1047-1050.
- [121] E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6019-6022.
- [122] S. H. Bertz, G. Miao, B. E. Rossiter, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11023-11024.
- [123] B. H. Lipshutz, S. H. Dimock, B. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9283-9284.
- [124] D. E. Frantz, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3288-3295.
- [125] S. H. Bertz, A. Chopra, M. Eriksson, C. A. Ogle, P. Seagle, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2680-2691.
- [126] S. H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C. A. Ogle, B. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7208-7209.
- [127] M. Eriksson, A. Johansson, M. Nilsson, T. Olsson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10904-10905.
- [128] J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo, J. Bolos, A. Linares, C. Minguillon, M. Amat, J. Bonjoch, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1516-1522.
- [129] H. Sakata, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5719-5722.
- [130] H. Sakata, Y. Aoki, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1161-1164.
- [131] W. F. Bailey, J. J. Patricia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1-46.
- [132] D. Seyferth, *Organometallics* **2005**, 25, 2-24.
- [133] W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404-5406.
- [134] J. Clayden, S. A. Yasin, *New Journal of Chemistry* **2002**, 26, 191-192.
- [135] W. F. Bailey, T. V. Ovaska, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3080-3090.
- [136] G. Wu, F. E. Cederbaum, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 493-496.
- [137] R. Gleiter, E. Fischer, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1899-1911.
- [138] J. A. Kozak, G. R. Dake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4221-4223.
- [139] C. Prakash, A. K. Mohanakrishnan, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 1535-1543.
- [140] K. I. Booker-Milburn, *Synlett* **1992**, 809-810.
- [141] B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755-3756.
- [142] J. Drouin, G. Rousseau, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 289, 223-230.
- [143] A. Magot-Cuvru, L. Blanco, J. Drouin, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8331-8338.
- [144] D. M. Hodgson, A. H. Labande, F. Y. T. M. Pierard, M. Á. Expósito Castro, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6153-6159.
- [145] C.-K. Sha, R.-T. Chiu, C.-F. Yang, N.-T. Yao, W.-H. Tseng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4130-4135.
- [146] A. A. Ponaras, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3105-3108.

- [147] P. H. Scudder, *Electron flow in organic chemistry*, Vol. 2, John Wiley & Sons, Inc. , Hoboken, New Jersey, **2013**.
- [148] W. H. Mandeville, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 400-405.
- [149] R. M. Gschwind, P. R. Rajamohanan, M. John, G. Boche, *Organometallics* **2000**, 19, 2868-2873.
- [150] R. P. Davies, *Coordin. Chem. Rev.* **2011**, 255, 1226-1251.
- [151] R. Bomparola, R. P. Davies, S. Lal, A. J. P. White, *Organometallics* **2012**, 31, 7877-7883.
- [152] N. J. Rijs, R. A. J. O'Hair, *Organometallics* **2010**, 29, 2282-2291.
- [153] J. T. B. H. Jastrzebski, G. v. Koten, in *Modern Organocopper Chemistry* (Ed.: N. Krause), Wiley-VCH Verlag GmbH, **2002**, pp. 1-44.
- [154] N. J. Rijs, N. Yoshikai, E. Nakamura, R. A. J. O'Hair, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1320-1334.
- [155] F. Johnson, S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5492-5493.
- [156] S. K. Malhotra, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5493-5495.
- [157] H. E. Zimmerman, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6091-6096.
- [158] C. Fehr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2566-2587.
- [159] I. Coldham, K. M. Crapnell, J. C. Fernandez, J. D. Moseley, R. Rabot, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6181-6187.
- [160] J. K. Baker, T. L. Little, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 46-50.
- [161] S. V. Kelkar, G. S. Joshi, G. B. Reddy, G. H. Kulkarni, *Synthetic. Commun.* **1989**, 19, 1369-1379.
- [162] K. Somekawa, H. Okuhira, M. Sendayama, T. Suishu, T. Shimo, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5708-5712.
- [163] A. Greiner, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3547-3550.
- [164] S. I. Kozhushkov, K. Wagner-Gillen, A. F. Khlebnikov, A. de Meijere, *Synthesis* **2010**, 2010, 3967-3973.
- [165] W. C. Kossa Jr, T. C. Rees, H. G. Richey Jr, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3455-3458.
- [166] K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 698-703.
- [167] K. Takai, N. Shinomiya, H. Kaihara, N. Yoshida, T. Moriwake, K. Utimoto, *Synlett* **1995**, 1995, 963-964.
- [168] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772.
- [169] M. Beshai, B. Dhudshia, R. Mills, A. N. Thadani, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6794-6796.
- [170] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837-1845.
- [171] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 1996, 521-522.
- [172] P. J. Kocienski, in *Protecting Groups*, Thieme Verlag, **2000**, pp. 156-170.
- [173] J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8932-8934.

- [174] D. L. Comins, A. Dehghani, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 794-795.
- [175] J. Chen, C. J. Forsyth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2148-2152.
- [176] P. G. M. Wuts, P. A. Thompson, *J. Organomet. Chem* **1982**, *234*, 137-141.
- [177] B. M. Trost, E. M. Ferreira, A. C. Gutierrez, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16176-16177.
- [178] K. M. Foote, C. J. Hayes, M. P. John, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3917-3948.
- [179] G. Lutteke, R. AlHussainy, P. J. Wrigstedt, B. T. B. Hue, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 925-933.
- [180] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.
- [181] J. C. Colberg, A. Rane, J. Vaquer, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6065-6071.
- [182] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370-4371.
- [183] C. F. Lane, G. W. Kabalka, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 981-990.
- [184] C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482-3485.
- [185] S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127-3128.
- [186] Y. D. Wang, G. Kimball, A. S. Prashad, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777-8780.
- [187] D. G. Hall, in *Boronic Acids* (Ed.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 1-99.
- [188] N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609-679.
- [189] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- [190] N. Miyaura, *Vol. 1* (Eds.: A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 41-123.
- [191] A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298-9307.
- [192] N. Miyaura, *J. Organomet. Chem* **2002**, *653*, 54-57.
- [193] J. Uenishi, J. M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756-4758.
- [194] D. Choueiry, E. Negishi, in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1* (Ed.: E. Negishi), John Wiley & Sons, New York, **2002**, pp. 47-65.
- [195] M. Kranenburg, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 155-157.
- [196] M. Sindelar, T. A. Lutz, M. Petrera, K. T. Wanner, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1323-1340.
- [197] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
- [198] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem* **1975**, *93*, 259-263.
- [199] L. Cassar, *J. Organomet. Chem* **1975**, *93*, 253-257.
- [200] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [201] J. A. Marsden, M. Haley, M., in *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions, Vol. 1*, 2 ed. (Eds.: A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 317-345.

-
- [202] K. Sonogashira, in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Ed.: E. Negishi), John Wiley & Sons, New York, **2002**, pp. 493-529.
- [203] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- [204] P. J. Kocienski, in *Protecting Groups*, 3rd ed. (Ed.: P. J. Kocienski), Thieme, Stuttgart, **2004**.
- [205] K. Rakosi, O. Szolomajer-Csikos, L. Kalmar, Z. Szirmai, J. Keregyarto, G. K. Toth, *Protein. Pept. Lett.* **2011**, *18*, 679-683.
- [206] G. Quandt, Dissertation-Ludwig-Maximilians-Universität München **2013**.
- [207] A. Kragler, G. Höfner, K. T. Wanner, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2404-2411.
- [208] C. Zepperitz, G. Höfner, K. T. Wanner, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 208-217.
- [209] C. Yung-Chi, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099-3108.

